Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku **Orserdu (elacestrantu dichlorowodorek)** w ramach programu lekowego: B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)

Analiza weryfikacyjna

OTAD.4131.27.2026

Data ukończenia: 18 listopada 2026 roku

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna / (nie dotyczy).*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland sp. z o.o.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Gilead Sciences Poland sp. z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

ABC	Advanced Breast Cancer
ADC	koniugaty przeciwciało-lek (*antibody-drug conjugates*)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (*adverse events*)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AI	inhibitor aromatazy (*aromatase inhibitor*)
AKL	analiza kliniczna
AKT	kinaza białkowa B (*protein kinase B*)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BRCA 1/2	geny podatności na raka piersi 1 i 2 (b*reast cancer susceptibility gene 1 and 2*)
CCA	analiza kosztów-konsekwencji
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (*cost effectiveness analysis*)
CER	współczynnik kosztów efektywności (*cost effectiveness ratio*)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (*confidence interval*)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (*cost minimization analysis*)
CR	odpowiedź całkowita
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (*cost utility analysis*)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (*cost utility ratio*)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (*defined daily dose*)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie
EMA	Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*)
ER	receptor estrogenowy
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR1	gen kodujący receptor estrogenowy α (ERα, estrogen receptor alpha)
ET	terapia endokrynna
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (*health technology assessment*)
HTH	hormonoterapia
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, system kodowania chorób i problemów zdrowotnych opracowany przez WHO
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (*incremental cost effectiveness ratio*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (*incremental cost utility ratio*)
inhibitor CDK4/6	inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (*cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor*)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	niezależny komitet oceniający (*Independent Review Committee*)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (*life years*)
MD	różnica średnich (*mean difference*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIO	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (*number needed to harm*)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (*number needed to treat*)
OFS	Procedura supresji jajników (*ovarian function suppression*)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi
OS	przeżycie całkowite pacjentów
PALB2	gen kodujący białko uczestniczące w naprawie uszkodzeń DNA metodą rekombinacji homologicznej i współdziałające z białkiem BRCA2.
PARP	polimeraza poli(ADP-rybozy) (*Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)*)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Progresja choroby
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression free survival*)
PIK3CA	kinaza fosfatydyloinozytolu 3-kinazowa (*Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K))*
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	Odpowiedź na leczenie
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (*Periodic Safety Update Report*)
PTEN	homolog fosfatazy i tensyny (*Phosphatase and Tensin Homolog*)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna
SDi	stabilizacja choroby
TTC	czas do rozpoczęcia chemioterapii
TTD	mediana czasu do zaprzestania leczenia
TTNT	mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia
UCZ	urzędowa cena zbytu
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 5
1. Informacje o wniosku ... 7
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 8
3. Problem decyzyjny ... 14
3.1. Technologia wnioskowana ... 14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 21
4. Ocena analizy klinicznej ... 22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 22
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 23
4.1.1.2. Ocena badań ... 27
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 33
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 35
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 35
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 35
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 36
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 37
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 37
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 38
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 38
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 40
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 41
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 43
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 44
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet ... 44
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 44
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 44
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 45
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 45
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 47
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 49
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet ... 50
6.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 50

7. Uwagi do zapisu programu lekowego 51
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 52
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 55
10. Źródła 57

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	22.09.2026 r. PLR.4500.879.2026.13.DWI PLR.4500.880.2026.13.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Orserdu, Elacestranti dihydrochloridum, tabletki powlekane, 86 mg, 28 szt., GTIN: 09120113620276
  - Orserdu, Elacestranti dihydrochloridum, tabletki powlekane, 345 mg, 28 szt., GTIN: 09120113620283
- Wnioskowane wskazanie:
  B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

- Orserdu, Elacestranti dihydrochloridum, 86 mg:
- Orserdu, Elacestranti dihydrochloridum, 345 mg:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
ul. Słomińskiego 4
Polska, 00-204, Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Orserdu (elacestrantu dichlorowodorek) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)".

Wnioskowane wskazanie obejmuje populację kobiet po menopauzie i mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1, którzy przebyli co najmniej jedną linię hormonoterapii (HTH), łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 i którzy spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM. przedstawione w rozdziale 3.1 niniejszej AWA.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Orserdu (elacestrantu dichlorowodorek) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, przy czym zostało zawężone kryteriami kwalifikacji do programu lekowego.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka obejmuje

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Komentarz analityków dotyczący RSS

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Orserdu (elacestrantu dichlorowodorek)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	CH [PLN]	CHB [PLN]
Bez RSS	86 mg, 28 tabl.			
Z RSS				
Bez RSS	345 mg, 28 tabl.			
Z RSS				

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto (cena hurtowa + VAT); CH – cena hurtowa (cena zbytu netto + marża hurtowa)

Problem zdrowotny

Rak sutka, rak gruczołu sutkowego, rak piersi

ICD-10: C50.0 Brodawka i otoczka brodawki sutkowej, C50.1 Centralna część piersi, C50.2 Kwadrant górny wewnętrzny piersi, C50.3 Kwadrant dolny wewnętrzny piersi, C50.4 Kwadrant górny zewnętrzny piersi, C50.5 Kwadrant dolny zewnętrzny piersi, C50.6 Część pachowa piersi, C50.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie piersi, C50.9 Pierś, umiejscowienie nieokreślone.

Źródło: Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności WS.425.15.2023

Definicja

Rak piersi (rak sutka) to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który początkowo rozwija się w obrębie piersi, a w dalszym przebiegu może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet. Rak piersi jest heterogennym nowotworem o różnych cechach biologicznych, rokowaniu i podatności na leczenie.

Rak piersi nie jest chorobą jednorodną, lecz dzieli się na kilka podtypów biologicznych związanych z ekspresją receptorów steroidowych i receptora HER2, obecnych w komórce raka. Cechą wspólną tej choroby jest pierwotna lokalizacja w obrębie gruczołu piersiowego.

Źródło: OT.423.1.26.2025

Występowanie u pacjentów z rakiem piersi dodatkowo mutacji aktywującej w genie ESR1, kodującym receptor estrogenowy alfa (ERα), stanowi jeden z kluczowych mechanizmów nabytej oporności na hormonoterapię (HTH). Mutacja w genie ESR1 występuje głównie u pacjentów wcześniej poddanych HTH, szczególnie leczeniu inhibitorami aromatazy, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia wzrasta wraz z czasem ekspozycji na leczenie hormonalne. Obecność mutacji w genie ESR1 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2− wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi bez tej mutacji.

Źródło: APD wnioskodawcy

Epidemiologia

W 2020 r. w Polsce odnotowano 17 647 zachorowań na raka piersi wśród kobiet oraz 113 wśród mężczyzn. Jest to najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy u kobiet w Polsce. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Orserdu ok. 70% inwazyjnego raka piersi to nowotwory ER+, HER-.

Źródło: Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności WS.425.15.2023

Alternatywne technologie medyczne

W ramach programu lekowego B.9.FM w leczeniu zaawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi u pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6, dostępne są następujące technologie:

- alpelisyb + fulwestrant dla chorych z obecną mutacją PIK3CA (II linia leczenia),
- kapiwasertyb + fulwestrant dla chorych z co najmniej jedną zmianą w PIK3CA, AKT1, PTEN (II lub III linia leczenia),
- inhibitory PARP (olaparyb lub talazoparyb) dla chorych z obecną mutacją BRCA (II lub III linia leczenia),
- sacytuzumab gowitekanu (od 4. linii leczenia).

Refundacją we wnioskowanej populacji objęte są również hormonoterapia (HTH) oraz chemioterapia (CTH).

Zgodnie z analizowanymi wytycznymi klinicznymi w populacji pacjentów będącej przedmiotem oceny stosuje się HTH, CTH oraz terapie celowane.

Wnioskodawca wskazuje hormonoterapię, chemioterapię oraz sacytuzumab gowitekanu jako komparatory dla ocenianej technologii, co w opinii analityków Agencji należy uznać za właściwy wybór. Należy jednocześnie podkreślić, iż wykluczenie terapii celowanych, ukierunkowanych na inne niż ESR1 mutacje, jako komparatorów (alpelisyb + fulwestrant, kapiwasertyb + fulwestrant, talazoparyb i olaparyb) wiąże się z pewnym stopniem niepewności, wynikającej przede wszystkim z braku jednoznacznego doprecyzowania w wytycznych praktyki klinicznej optymalnej sekwencji stosowania terapii ukierunkowanych na poszczególne mutacje w przypadku ich współwystępowania.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię:

- dr n. med. Katarzyna Pogoda, specjalistka onkologii klinicznej. Przewodnicząca Sekcji Raka Piersi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr n. med. Katarzyna Pogoda również zwraca uwagę na kwestię dostępności diagnostyki genetycznej. W swojej opinii wskazuje, iż ograniczony i nierówny dostęp do kompleksowej diagnostyki zaburzeń molekularnych, w tym badań ctDNA z krwi, utrudnia identyfikację mutacji ESR1, PIK3CA, AKT1/PTEN, a przez to właściwe zaplanowanie sekwencji leczenia. Oznaczanie ESR1 nie jest obecnie rutynową praktyką w Polsce ze względu na brak refundowanej terapii ukierunkowanej na tę zmianę. Dodatkowymi trudnościami są dostępność odpowiedniego materiału tkankowego, czas oczekiwania na wyniki oraz konieczność ponawiania wybranych badań przy kolejnych progresjach. W konsekwencji część chorych może nie zostać odpowiednio wcześnie zakwalifikowana do leczenia dopasowanego do profilu molekularnego nowotworu. Rozwiązaniem opisanego problemu według ekspertki jest zapewnienie refundowanej diagnostyki molekularnej, w tym oznaczania ESR1 w ctDNA w warunkach ambulatoryjnych, bez konieczności hospitalizacji wyłącznie w celu pobrania krwi. Potrzebne są także jednolite zasady zlecania badań po progresji na hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6, skrócenie czasu oczekiwania na wynik badania oraz szerszy dostęp do laboratoriów wykonujących zwalidowane testy.

Ekspertka kliniczna dr n. med. Katarzyna Pogoda wyróżnia grupę pacjentów, u których wcześniejsza hormonoterapia z inhibitorem CDK4/6 zapewniała długotrwałą kontrolę choroby, zwłaszcza przez co najmniej 12 miesięcy, jako populację, która prawdopodobnie będzie odnosić większą korzyść ze stosowania ocenianej technologii. Natomiast pacjentki z szybką progresją na inhibitorze CDK4/6 (tzn. PFS <6 mies.) wskazywane są przez ekspertkę, jako grupa chorych, która może odnieść mniejszą korzyść z terapii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki analizy skuteczności ocenianej technologii w AKL wnioskodawcy zostały przedstawione dla populacji pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 oraz wyróżnionej przez wnioskodawcę subpopulacji pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonej co najmniej jedną linią hormonoterapii łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (badanie EMERALD).

Jako główne ograniczenia AKL wnioskodawcy odnotowano:

- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dwoma komparatorami sacytuzumabem gowitekanu oraz chemioterapią (nie zidentyfikowano badań, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tych terapii wśród pacjentów z populacji docelowej),
- brak przedstawienia wyników dotyczących skuteczności leczenia w zakresie punktu końcowego dotyczącego przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z mutacją ESR1 i ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK4/6 trwającą <12 miesięcy. Wyniki raportowane dla chorych z ekspozycją trwającą ≥12 miesięcy były korzystniejsze niż w całej populacji wnioskowanej, co zwiększa niepewność co do możliwości odnoszenia obserwowanego efektu do pacjentów z krótszą ekspozycją na wcześniejsze leczenie,
- brak mężczyzn w populacji chorych z badania EMERALD z obecną mutacją ESR1 leczonych uprzednio inhibitorem CDK 4/6 oraz z obecną mutacją ESR1 i z długą, co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie zawierającą inhibitor CDK 4/6.

ELA vs HTH (RCT EMERALD)

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 (populacja wnioskowana)

PFS

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival) w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC, ang. Independent Review Committee) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMERALD.

W grupie ocenianej interwencji wykazano IS mniejsze 46%, ryzyko progresji choroby w ocenie IRC w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,54 (95%CI: 0,39; 0,76)] przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące.

Mediana czasu wolnego od progresji choroby była dwukrotnie dłuższa wśród leczonych ELA w porównaniu z HTH i wyniosła odpowiednio 3,8 miesiąca i 1,9 miesiąca.

OS

W zakresie przeżycia całkowitego (OS) nie odnotowano IS różnicy. Mediana OS w analizie końcowej wyniosła odpowiednio 24,2 mies. w grupie ocenianej interwencji i 23,5 mies. w grupie kontrolnej.

Odpowiedź na leczenie

IS różnice na korzyść ocenianej interwencji, w zakresie PK związanych z oceną odpowiedzi na leczenie, wykazano dla wskaźnika korzyści klinicznej (CBR) (w ocenie IRC: [RR=2,09 (95%CI:1,11; 3,91)], w ocenie badacza: [RR=2,27 (95%CI:1,19; 4,34)]) stabilizacji choroby (SDi) ≥24 tygodni [RR=2,41 (95%CI:1,11; 5,22)], oraz progresji choroby (PD) [RR=0,71 (95%CI: 0,56; 0,89)].

CBR zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie (CR) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR) lub stabilizacja choroby (SDi) utrzymująca się co najmniej 24 tyg. od randomizacji.

Czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC)

W populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+/HER2− rakiem piersi z mutacją w genie ESR1 po zakończeniu leczenia niższy odsetek pacjentów z ramienia ocenianej interwencji rozpoczął chemioterapię w porównaniu z ramieniem kontrolnym (44% vs 52%). Nie odnotowano natomiast znaczącej różnicy między grupą pacjentów leczonych ELA a grupą pacjentów leczonych HTH w zakresie czasu do rozpoczęcia chemioterapii (TTC) (105,8 dni vs 102,8 dni).

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 i co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6 (subpopulacja)

PFS

W analizowanej subpopulacji pacjentów badania EMERALD, w grupie ocenianej interwencji wykazano IS mniejsze 59% ryzyko progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,41 (95%CI: 0,26; 0,63)]. Mediana PFS u pacjentów leczonych ELA była około 4-krotnie dłuższa w porównaniu z grupą kontrolną (8,6 mies. vs 1,9 mies.).

Jakość życia (RCT EMERALD)

Jakość życia w badaniu EMERALD była oceniana z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L.

W populacji pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 w obu ramionach badania nie odnotowano znaczących zmian względem wartości początkowej w domenach EQ-5D i EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, ani żadnych znaczących zmian jakości życia pacjentów w czasie w grupie badanej i kontrolnej.

W populacji pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 nie odnotowano znaczących zmian w czasie odnośnie do jakości życia chorych.

ELA (badania RWE i przeglądy systematyczne)

Mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT) wyniosła 8,8 mies. w badaniu Lloyd 2025 u pacjentów po ≥1 wcześniejszej linii terapii. W badaniu Rugo 2026 wynosiła ona odpowiednio 8,2 mies. i 7,5 mies. u pacjentów po 1–2 oraz ≥3 wcześniejszych liniach leczenia.

Mediana czasu do zaprzestania leczenia (TTD) wyniosła 4,6 mies. w badaniu Lloyd 2025, a 5,7 mies. w badaniu Rugo 2026, u pacjentów, którzy przebyli 1–2 linie HTH z zastosowaniem lub bez zastosowania inhibitora CDK 4/6, trwające ≥12 mies.

W badaniu Greco 2026 oceniano następujące PK: progresję choroby (PFS), przeżycie całkowite pacjentów (OS), odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo terapii. W badaniu Curigliano 2026 oceniano czas do kolejnego leczenia (TTNT). Wyniki dotyczące skuteczności ELA raportowane w badaniu Greco 2026 oraz w badaniu Curigliano 2026 są spójne z wynikami badań przedstawionych w AKL wnioskodawcy.

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby są spójne z wnioskami z badań przedstawionymi w niniejszej AWA.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 (badanie EMERALD)

Ocena bezpieczeństwa ELA vs HTH wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej względem grupy kontrolnej w zakresie:

- TRAE ogółem: 62% w grupie ELA vs 46% w grupie HTH, RR=1,34 (95%CI: 1,04; 1,72);
- AE prowadzących do przerwania leczenia: 22% w grupie ELA vs 7% w grupie HTH, RR=3,29 (95%CI: 1,49; 7,29).

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 i co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6

Ocena zdarzeń niepożądanych raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów dla porównania ELA vs HTH wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej względem grupy kontrolnej w zakresie:

- nudności: 39% w grupie ELA vs 15% w grupie HTH, RR=2,62 (95%CI: 1,42; 4,84);
- wymioty: 21% w grupie ELA vs 8% w grupie HTH, RR=2,56 (95%CI: 1,06; 6,20).

Analiza ekonomiczna

W analizie ekonomicznej zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania ELA vs HTH w horyzoncie dożywotnim (15-letnim) oraz technikę analityczną kosztów-konsekwencji (CCA) dla porównania ELA vs CTH, SAC w horyzoncie czasowym wyznaczonym przez średni czas trwania terapii wyznaczony dla ELA (wartość średnia czasu trwania terapii ELA wynosi 7,48 miesiąca).

Ograniczeniem analizy kosztów-użyteczności dla porównania ELA vs HTH jest fakt, iż w badaniu klinicznym EMERALD, które uwzględniono w AE wnioskodawcy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego między wnioskowaną technologią a hormonoterapią. Jednocześnie należy zauważyć, że wyniki analizy wrażliwości wskazują, że przyjęte założenia dotyczące przeżycia całkowitego mają bardzo duży wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, co stanowi istotne źródło niepewności. W związku z powyższym wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy należy interpretować z ostrożnością.

Ponadto ograniczeniem analizy kosztów-konsekwencji dla porównania ELA vs CTH i SAC jest przyjęcie jednakowych efektów zdrowotnych, wyrażonych w QALY, dla wszystkich ocenianych interwencji, mimo braku danych potwierdzających ich równoważność kliniczną. Przyjęte podejście wynika z braku danych porównawczych w populacji docelowej, przy czym brak takich danych nie stanowi podstawy do wnioskowania o jednakowych konsekwencjach zdrowotnych poszczególnych terapii. Pomimo zastosowania analizy kosztów-konsekwencji nie przedstawiono zróżnicowanych efektów zdrowotnych odpowiadających poszczególnym interwencjom, w szczególności w zakresie przeżycia i jakości życia. W konsekwencji różnice pomiędzy oszacowanymi współczynnikami CUR odzwierciedlają wyłącznie różnice kosztów przy założonym jednakowym efekcie zdrowotnym i nie pozwalają na wnioskowanie o względnej opłacalności porównywanych terapii.

Porównanie ELA vs HTH – analiza kosztów-użyteczności

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ELA w miejsce HTH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ELA vs HTH wyniósł [redacted] 375 271 zł/QALY w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT (EMERALD) dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [redacted]

Porównanie ELA vs SAC i CTH – analiza kosztów-konsekwencji

[redacted]

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Orserdu, przy której koszt leczenia z zastosowaniem ELA jest równy kosztom alternatywnych terapii wynosi:

[redacted]

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2026 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2022-2024, zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2022-2024 w Polsce określona została na kwotę 90 208 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 270 624 zł (3 x 90 208 zł).

[redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla 2-letniego horyzontu czasowego.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Orserdu we wnioskowanym wskazaniu, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku. W wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Orserdu we wnioskowanym wskazaniu, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 36,88 mln zł i 60,39 mln zł odpowiednio w I i II roku.

Wielkość populacji docelowej może być niedoszacowana przez wnioskodawcę, ze względu na przyjęcie założenia, iż u pacjentów ze współistnieniem mutacji ESR1 oraz PIK3CA, AKT1, PTEN lub BRCA1/2 w pierwszej kolejności stosowane będzie leczenie ukierunkowane na mutację współistniejącą, natomiast elacestrant będzie mógł zostać zastosowany dopiero w kolejnej linii. Należy jednocześnie zauważyć, że proponowane zapisy wnioskowanego programu lekowego dla elacestrantu nie definiują jednoznacznie jego miejsca w ścieżce leczenia, w przypadku występowania więcej niż jednej mutacji (ESR1 oraz inna współistniejąca), stąd przyjęte przez wnioskodawcę podejście obarczone jest niepewnością.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zarówno analizowane wytyczne kliniczne, jak i proponowane zapisy programu lekowego nie określają jednoznacznie schematu postępowania w przypadku pacjentów, u których występuje więcej niż jedna mutacja: ESR1 oraz PIK3CA lub AKT1 lub PTEN lub BRCA1/2.

Według opinii ekspertki ankietowanej przez Agencję, dr n. med. Katarzyny Pogody, przy współistnieniu kilku mutacji, kolejność terapii ustala się indywidualnie, a samo ustalenie kolejności leczenia w tej sytuacji wskazywane jest jako jeden z głównych potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii.

Do rozważenia pozostaje więc kwestia doprecyzowania zapisów programu lekowego w zakresie określenia miejsca ocenianej technologii w ścieżce leczenia, w przypadku występowania więcej niż jednej mutacji (ESR1 oraz inna współistniejąca).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 6 dokumentów (francuski HAS 2024, niemieckie G-BA 2024 oraz IQWiG 2024, australijski PBAC 2025, brytyjski NICE 2025 oraz szkocki SMC 2026) oceniających stosowanie elacestrantu, przy czym przedmiotem oceny NICE oraz SMC było wskazanie zawężone do subpopulacji pacjentów, u których progresja choroby nastąpiła po co najmniej 12 miesiącach hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.

Większość instytucji rekomenduje leczenie elacestrantem, przy czym w części rekomendacji ujęto dodatkowe ograniczenia.

Pozytywna rekomendacja HAS 2024 dotyczyła wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Orserdu, natomiast w raportach IQWiG 2024 oraz G-BA 2024 dodatkową korzyść kliniczną uznano za udowodnioną wyłącznie dla populacji kobiet po menopauzie po dwóch wcześniejszych liniach hormonoterapii. Pozytywna rekomendacja NICE 2025 oraz SMC 2026 dotyczyła z kolei subpopulacji pacjentów, u których progresja choroby nastąpiła po co najmniej 12 miesiącach hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.

Jedyna rekomendacja negatywna PBAC 2025, wydana przez australijską agencję, argumentowana jest niekorzystną relacją kosztów do korzyści zdrowotnych oraz mniej korzystnym niż monoterapia hormonalna profilem bezpieczeństwa elacestrantu. Wskazano również na niepewność co do wielkości korzyści klinicznej wynikającej z doboru komparatora oraz brak istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego pomimo wykazanego wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby.

Uwagi dodatkowe

Brak.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Orserdu, Elacestranti dihydrochloridum, tabletki powlekane, 86 mg, 28 szt., GTIN: 09120113620276 Orserdu, Elacestranti dihydrochloridum, tabletki powlekane, 345 mg, 28 szt., GTIN: 09120113620283
Kod ATC	L02BA04
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Elacestrant, będący związkiem tetrahydronaftalenowym, jest silnie działającym, selektywnym, doustnym antagonistą i degradatorem receptora estrogenowego alfa (ERα).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM	***W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwego, HER-2 ujemnego raka piersi u pacjentów z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6:*** ***1) elacestrantem.*** *(…) Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: (…)* ***leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER-2 ujemnego raka piersi elacestrantem w monoterapii u pacjentów z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6.*** *Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:* *1) wiek 18 lat i powyżej;* *2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:* *a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)* *lub* *b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);* *3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ⩾1%;* *4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – nie dotyczy sacytuzumabu gowitekanu;* *5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 oceniona badaniem ISH (wynik /-/) u chorych z wynikiem /2+/ w badaniu IHC – dotyczy sacytuzumabu gowitekanu;* *6) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu;* *7) udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu;* *8) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu;* *9)* ***udokumentowana obecność mutacji w genie ESR1 – tylko w przypadku elacestrantu****;* *10) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;* *11) (…)* ***12) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):*** ***a) stan po obustronnym usunięciu jajników,*** ***b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),*** ***c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,*** ***lub mężczyźni.*** ***Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania*** *alpelisybu* ***lub elacestrantu;*** *13)* ***sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – nie dotyczy*** *sacytuzumabu gowitekanu i* ***elacestrantu;*** *14)* ***sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – dotyczy*** *sacytuzumabu gowitekanu i* ***elacestrantu;*** *15) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;* *16) (…)* *17) (…)*

	18) w przypadku monoterapii elacestrantem przebyta co najmniej jedna linia hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6; ***Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi.*** ***Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania elacestrantu;*** *19) (…)* *20) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;* *21) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;* *22) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);* *23) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.* *Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.*
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1757/001 EU/1/23/1757/002 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 15 września 2023
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Orserdu w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. estrogen receptor (ER) positive), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports PSURs) oraz podejmowanie wymaganych działań i interwencji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. Risk Management Plan) Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Orserdu, projekt PL B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (https://ptok.pl/);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (https://www.esmo.org/);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (https://www.nccn.org/);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (https://www.nice.org.uk/);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (https://www.asco.org/);
- National Cancer Institute (NCI) (https://www.cancer.gov/);
- https://www.tripdatabase.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29 października 2026 przy zastosowaniu słów kluczowych: *rak piersi, breast cancer, breast carcinoma, mammary tumor*. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2023 r., w związku z rejestracją ocenianej interwencji we wrześniu 2023 roku.

Odnaleziono cztery dokumenty (europejskie ESMO 2026, polską adaptację wytycznych NCCN 2026 for Poland, amerykańskie NCCN 2026 i ASCO 2024), w których opisano wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z dodatnim receptorem estrogenowym (ER), ujemnym HER2 oraz aktywującą mutacją w genie ESR1, który uległ progresji po co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego w połączeniu z inhibitorem CDK4/6. W ramach niniejszej AWA przestawiono opis wytycznych ESMO 2026, natomiast z uwagi na odnalezienie 2 wytycznych amerykańskich NCCN z 2026 r. oraz ASCO z 2024 r. w niniejszej AWA przedstawiono opis jedynie najnowszego dokumentu NCCN z 2026 r.

W analizowanych dokumentach jako podstawę leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+, HER2− stanowi hormonoterapia skojarzona z inhibitorem CDK4/6. Wybór kolejnych linii leczenia powinien

uwzględniać wcześniejsze terapie oraz wyniki badań molekularnych, w szczególności w kierunku mutacji PIK3CA, AKT1, zaburzeń PTEN oraz aktywującej mutacji w genie ESR1.

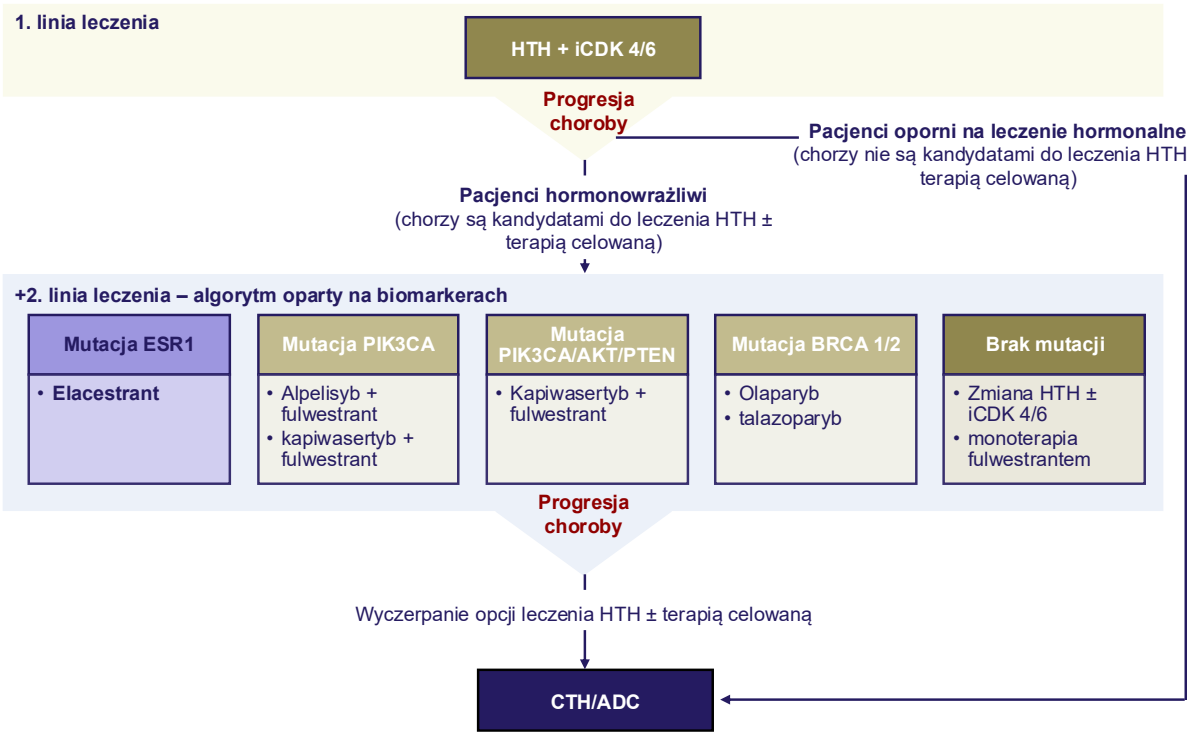
W przypadku obecności mutacji ESR1 rekomendowane są doustne selektywne degradatory receptora estrogenowego (SERD), w tym elacestrant. U chorych z mutacją PIK3CA, AKT1 lub zaburzeniami PTEN zalecane są terapie celowane, m.in. alpelisib, inawolisib lub kapiwasertyb w skojarzeniu z hormonoterapią. U pacjentów z mutacjami BRCA1/2 rekomendowane są inhibitory PARP.

Przed przejściem do leczenia nieopartego na hormonoterapii zaleca się wykorzystanie kolejnych linii terapii endokrynnej, o ile pacjent nadal na nie reaguje. Chemioterapia jest rekomendowana głównie u pacjentów z opornością na hormonoterapię, po wyczerpaniu możliwości leczenia celowanego lub w przypadku zagrożenia niewydolnością narządową.

W późniejszych liniach leczenia istotną rolę odgrywają koniugaty przeciwciało–lek (ADC), w szczególności trastuzumab derukstekan u chorych z nowotworami HER2-low/HER2-ultralow oraz sacytuzumab gowitekan i datopotamab derukstekan po wcześniejszej chemioterapii.

Wszystkie wytyczne podkreślają znaczenie indywidualizacji leczenia na podstawie charakterystyki molekularnej nowotworu, przebiegu wcześniejszej terapii oraz preferencji pacjenta.

Poniżej przedstawiono także schemat leczenia pacjentów z HR+, HER2- rakiem piersi na postawie APD wnioskodawcy:



ADC – koniugaty przeciwciało-lek – sacytuzumab gowitekan, trastuzumab derukstekan; iCDK 4/6 – inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4/6.

Rysunek 1. *Paradygmat leczenia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi [źródło APD wnioskodawcy, na podstawie wytycznych ESMO oraz NCCN]*

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2026 for Poland (polska adaptacja wytycznych NCCN)	Preferowaną ścieżką leczenia jest terapia endokrynna w skojarzeniu z inhibitorami CDK 4/6. Jej wybór zależy od wcześniejszego leczenia, czasu wolnego od rozwoju choroby i preferencji pacjenta. W przypadku progresji choroby pacjenci powinni zostać zbadani pod kątem obecności mutacji aktywującej ESR1. **Leczenie raka piersi z HR-dodatnim, HER2-ujemnym** **<u>Preferowane leczenie 1. linii</u>:** • inhibitor aromatazy (AI) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (palbocyklibem, rybocyklibem lub abemacyklibem); **W przypadku gdy progresja choroby wystąpiła podczas hormonoterapii uzupełniającej lub nawrót choroby nastąpił w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia, należy rozważyć:** • w przypadku guzów HER2-ujemnych z mutacją aktywującą PIK3CA: fulwestrant + inawolisib + palbocyklib; • fulwestrant + inhibitor CDK4/6: o fulwestrant + rybocyklib (kategoria 1) o fulwestrant + abemacyklib (kategoria 1) o fulwestrant + palbocyklib. **Ponadto zgodnie z zaleceniami NCCN Guidelines V9.2026 Invasive Breast Cancer, <u>w 1. lini leczenia</u> przydatne w określonych okolicznościach są następujące schematy**: • W przypadku wykrycia mutacji aktywującej ESR1 u pacjenta otrzymującego inhibitor aromatazy w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 przez co najmniej 6 miesięcy, w przypadku braku progresji choroby w ocenie radiologicznej, należy rozważyć zmianę na schemat: o kamizestrant + kontynuacja wcześniejszej terapii inhibitorem CDK4/6 ([2B]. **Inne zalecane leczenie:** • **W przypadku guzów HER2-ujemnych z mutacją ESR1,** po wcześniejszej linii hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6 lub bez niego (stosowanej w leczeniu uzupełniającym albo choroby przerzutowej): o **elacestrant (mutacja aktywująca ESR1)** [2A]; o imlunestrant (mutacja aktywująca ESR1) [2A]; o vepdegestrant (mutacja aktywująca ESR1) [2A]; o imlunestrant + abemaciclib (mutacja aktywująca ESR1) [2A] - zgodnie z zaleceniami NCCN Guidelines V9.2026 Invasive Breast Cancer, • fulwestrant + inhibitor aromatazy: anastrozol lub letrozol (kategoria 1) • fulwestrant • anastrozol • letrozol • tamoksifen • eksemestan **<u>Druga i/lub kolejne linie leczenia</u>** **Preferowane leczenie drugiej i/lub kolejnych linii** • fulwestrant lub inhibitor aromatazy, jeżeli fulwestrant zastosowano w pierwszej linii, + inhibitor CDK4/6: abemacyklib, palbocyklib albo rybocyklib, jeżeli wcześniej nie stosowano inhibitora CDK4/6 (kategoria 1) • W przypadku guzów HER2-ujemnych z mutacjami aktywującymi PIK3CA lub AKT1, albo mutacjami inaktywującymi i zmianami genomowymi PTEN, np. delecją: o fulwestrant, inawolisyb, palbocyklib (aktywująca mutacja PIK3CA,) [1]; o alpelisib, fulwestrant (aktywująca mutacja PIK3CA) [1]; o kapiwasertyb, fulwestrant (aktywująca mutacja PIK3CA, AKT1 lub PTEN) [1]. • ewerolimus + hormonoterapia: eksemestan, fulwestrant lub tamoksyfen[i] **Schematy przydatne w określonych okolicznościach** • octan megestrolu • estradiol • abemacyklib • imlunestrant + abemacyklib • leczenie ukierunkowane molekularnie; nowe opcje zależne od biomarkerów. *Wszystkie zalecenia zostały przypisane do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej.* *Siła rekomendacji:* *1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.* *2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.* *2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.* *3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji.*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2026 (Europa)	**Leczenie raka piersi ER-dodatniego, HER2-ujemnego** Kobiety przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym powinny zostać poddane supresji funkcji jajników lub ablacji jajników jako uzupełnieniu wszystkich terapii opartych na leczeniu endokrynnym [I, A]. **<u>Leczenie pierwszej linii</u>** • Inhibitor aromatazy (AI) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jest zalecany u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym de novo lub nawracającym >12 miesięcy po zakończeniu adiuwantowej hormonoterapii [I, A]: o AI + rybocyklib; o AI + abemacyklib; o AI + palbocyklib. • Fulwestrant + inhibitor CDK4/6 jest zalecany u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym oraz PIK3CA typu dzikiego, u których nastąpił nawrót podczas adiuwantowej hormonoterapii lub ≤12 miesięcy po jej zakończeniu [I, A]: o fulwestrant + palbocyklib; o fulwestrant + rybocyklib; o fulwestrant + abemacyklib. • Fulwestrant + palbocyklib + inawolisib jest zalecany u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym oraz mutacją PIK3CA, u których nastąpił nawrót podczas adiuwantowej hormonoterapii lub ≤12 miesięcy po jej zakończeniu [I, A]. • Fulwestrant + inhibitor CDK4/6 może być również stosowany u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym oraz mutacją PIK3CA, u których nastąpił nawrót podczas adiuwantowej hormonoterapii lub ≤12 miesięcy po jej zakończeniu [I, B]: o fulwestrant + palbocyklib; o fulwestrant + rybocyklib; o fulwestrant + abemacyklib. • Samodzielna hormonoterapia może być zalecana niewielkiej grupie pacjentów, u których choroby współistniejące lub stan sprawności uniemożliwiają zastosowanie skojarzenia z inhibitorem CDK4/6 [V, B]. • Chemioterapia może być stosowana u pacjentów z bezpośrednio zagrażającą niewydolnością narządową w momencie rozpoznania przerzutowego raka piersi [V, B]. **<u>Leczenie drugiej linii</u>** Dobór leczenia drugiej linii powinien uwzględniać agresywność i rozległość choroby, wydolność narządową, skuteczność wcześniejszej hormonoterapii, status mutacji somatycznych i germinalnych oraz profil bezpieczeństwa dostępnych terapii [V, B]. • Fulwestrant + kapiwasertyb jest zalecany u pacjentów z mutacją aktywującą PIK3CA, AKT1 lub PTEN, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby podczas lub po leczeniu AI, z wcześniejszym zastosowaniem inhibitora CDK4/6 lub bez niego [I, A]. • Fulwestrant + alpelisyb może być zalecany u pacjentów z aktywującą mutacją PIK3CA w eksonach 7, 9 lub 20, wcześniej leczonych AI z inhibitorem CDK4/6 lub bez niego, przy odpowiednim poziomie hemoglobiny glikowanej [I, B]. • **Elacestrant [I, A]** lub imlunestrant [I, A] są zalecane u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi z mutacją aktywującą ESR1 po co najmniej jednej linii hormonoterapii, preferencyjnie u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą odpowiedź na wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6. • Monoterapia inhibitorem PARP jest zalecana u pacjentów z mutacją BRCA1/2 w linii zarodkowej [I, A]. Do dostępnych opcji należą: o olaparyb; o talazoparyb. • Olaparyb lub talazoparyb mogą być stosowane u pacjentów z dziedziczną mutacją PALB2 [II, B; niezatwierdzone przez EMA ani FDA].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Monoterapia inhibitorem PARP może być również stosowana u pacjentów z somatyczną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją BRCA1/2 [II, B]. • U pacjentów bez obecności zmian molekularnych stanowiących cele terapeutyczne, kwalifikujących się do leczenia ewerolimusem, mogą być stosowane: o eksemestan + ewerolimus [I, B]; o fulwestrant + ewerolimus [II, B; niezatwierdzone przez EMA ani FDA]; o tamoksyfen + ewerolimus [II, B; niezatwierdzone przez EMA ani FDA]. • U pacjentów otrzymujących ewerolimus zaleca się stosowanie steroidowego płynu do płukania jamy ustnej w profilaktyce zapalenia błony śluzowej jamy ustnej [V, A]. • U pacjentów bez obecności zmian molekularnych stanowiących cele terapeutyczne można rozważyć fulwestrant ze zmianą inhibitora CDK4/6 [II, C] lub monoterapię fulwestrantem [I, C]. **<u>Trzecia i kolejne linie leczenia</u>** • U pacjentów z chorobą hormonowrażliwą można zastosować co najmniej dwie linie leczenia endokrynnego przed przejściem do terapii nieopartych na leczeniu endokrynnym [V, B]. • U pacjentów z chorobą hormonowrażliwą można kontynuować leczenie endokrynne z wykorzystaniem leków, które nie były wcześniej stosowane w leczeniu choroby przerzutowej [III, B]. • Chemioterapia lub koniugaty przeciwciało–lek mogą być stosowane u pacjentów z nowotworami uznawanymi za oporne lub niewrażliwe na hormonoterapię, u których terapie celowane zostały już zastosowane lub wykluczone z powodu braku molekularnych zmian o znaczeniu terapeutycznym stanowiących cele leczenia [V, B]. **Pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii** • Chemioterapia może być stosowana u pacjentów, którzy wcześniej nie byli poddani chemioterapii [I, B]. • Zaleca się stosowanie sekwencyjnej chemioterapii jednoskładnikowej zamiast chemioterapii skojarzonej [II, A]. Chemioterapia skojarzona jest zalecana w sytuacjach, gdy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie z powodu bezpośrednio zagrażającej niewydolności narządowej [V, A]. • Możliwe opcje chemioterapii obejmują: o kapecytabinę [I, C]; o kapecytabinę + bewacyzumab [niezatwierdzone w tej linii przez EMA ani FDA] [I, C]; o taksan [I, C]; o taksan + bewacyzumab [niezatwierdzone w tej linii przez EMA ani FDA] [I, C]. • Przed rozpoczęciem leczenia kapecytabiną zaleca się wykonanie badania w kierunku niedoboru dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) [V, A]. • Trastuzumab derukstekan (T-DXd) jest zalecany u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi o niskiej ekspresji HER2 (HER2-low) lub bardzo niskiej ekspresji HER2 (HER2-ultralow) po co najmniej dwóch liniach hormonoterapii lub po jednej linii hormonoterapii, jeżeli do progresji doszło w ciągu 24 miesięcy od zakończenia adiuwantowej hormonoterapii albo w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 [I, A]. **Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię** • Sacytuzumab gowitekan może być stosowany u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym po co najmniej jednej wcześniejszej linii chemioterapii [I, B]. • Datopotamab derukstekan (Dato-DXd) może być stosowany u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym po co najmniej jednej wcześniejszej linii chemioterapii [I, B]. • Trastuzumab derukstekan (T-DXd) jest zalecany u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi o niskiej ekspresji HER2 (HER2-low) po co najmniej jednej linii chemioterapii, jeżeli nie był wcześniej stosowany [I, A]. • Ponowne zastosowanie antracyklin lub taksanów, w tym antracyklin liposomalnych lub paklitakselu związanego z albuminą, jeżeli są dostępne, może być zastosowane po trzeciej linii leczenia u pacjentów, u których okres wolny od choroby wynosi co najmniej 12 miesięcy [II, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Poziom dowodu: *I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.* *II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność.* *III – badania prospektywne kohortowe.* *IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control).* *V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów.* *Siła rekomendacji:* *A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane.* *B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane.* *C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie.* *D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nierekomendowane.* *E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane*

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
• hormonoterapia (leczenie endokrynne), obejmująca monoterapię z zastosowaniem fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu, eksemestanu lub tamoksifenu; • chemioterapia, Od 4. linii leczenia: • sacytuzumab gowitekan.	TAK	Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów wskazano w APD wnioskodawcy w rodz. 6.3 oraz w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych. Zgodnie z argumentacją wnioskodawcy ponowne leczenie inhibitorem CDK 4/6, a także schematy z ewerolimusem nie stanowią komparatora dla elacestrantu ze względu na brak finansowania ze środków publicznych. Leki celowane, ukierunkowane na inne niż ESR1 mutacje – alpelisyb + fulwestrant (PIK3CA), kapiwasertyb + fulwestrant (PIK3CA, AKT1, PTEN), talazoparyb i olaparyb (BRCA) nie zostały natomiast uwzględnione jako komparatory ze względu na przyjęcie przez wnioskodawcę założenia, iż w przypadku jednoczesnego występowania mutacji ESR1 oraz jednej z mutacji wyżej wymienionych, w pierwszej kolejności stosowane będzie już refundowane leczenie celowane, a monoterapia elacestrantem będzie opcją terapeutyczną zastosowaną w kolejnej linii leczenia systemowego.	Wybór hormonoterapii, chemioterapii oraz terapii sacytuzumabem gowitekan jako komparatorów uznano jako zasadny, jednocześnie wykluczenie z grona komparatorów terapii celowanych, ukierunkowanych na inne niż ESR1 mutacje, wiąże się z niepewnością we wnioskowaniu. Patrz komentarz pod tabelą.

Wnioskodawca zasadnie wskazuje hormonoterapię, chemioterapię oraz sacytuzumab gowitekanu jako komparatory dla ocenianej technologii.

Należy jednocześnie podkreślić, iż wykluczenie terapii celowanych, ukierunkowanych na inne niż ESR1 mutacje, jako komparatorów (alpelisyb + fulwestrant, kapiwasertyb + fulwestrant, talazoparyb i olaparyb) wiąże się z pewnym stopniem niepewności, wynikającej przede wszystkim z braku jednoznacznego doprecyzowania w wytycznych praktyki klinicznej optymalnej sekwencji stosowania terapii ukierunkowanych na poszczególne mutacje w przypadku ich współwystępowania.

Przyjęte przez wnioskodawcę założenie, zgodnie z którym u pacjentów kwalifikujących się do terapii celowanych ukierunkowanych na inne niż ESR1 mutacje, elacestrant będzie rozważany dopiero w kolejnych liniach leczenia, przy czym należy zauważyć, że według ankietowanej przez Agencję ekspertki, dr n. med. Katarzyny Pogody, przy współistnieniu kilku mutacji, kolejność terapii ustala się indywidualnie, a samo ustalenie kolejności leczenia w tej sytuacji wskazywane jest jako jeden z głównych potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii.

Jednocześnie brak jednolitego podejścia do tej kwestii znajduje odzwierciedlenie w zagranicznych ocenach HTA elacestrantu. W dwóch zidentyfikowanych analizach terapie ukierunkowane na inne mutacje uwzględniono wśród potencjalnych komparatorów (HAS 2024, NICE 2025), podczas gdy w jednej ocenie nie zostały one przyjęte jako komparatory (IQWIG 2024). Powyższe wskazuje, że miejsce poszczególnych terapii celowanych w sekwencji leczenia nie jest obecnie jednoznacznie określone, a tym samym przyjęte wykluczenie tych technologii z grona komparatorów należy uznać za założenie obarczone pewną niepewnością.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania monoterapii elacestrantem (ELA, produkt leczniczy Orserdu) w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi u pacjentów z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Kobiety po menopauzie i mężczyźni z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim (HR+, ang. hormone receptor positive), HER2-ujemnym (HER2-, ang. human epidermal growth factor receptor 2) rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 (ang. estrogen receptor 1), którzy przebyli co najmniej jedną linię hormonoterapii (HTH), łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (ang. cyclin-dependent kinases 4/6) i spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego albo łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (ang. cyclin-dependent kinases 4/6) trwającą co najmniej 12 miesięcy i spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (subpopulacja wyżej opisanej populacji).	Pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi bez obecnej aktywującej mutacji w genie ESR1.	Wyróżniona przez wnioskodawcę subpopulacja pacjentów, którzy przebyli co najmniej jedną linię hormonoterapii (HTH), łącznie z terapią z zastosowaniem iCDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy nie jest przedmiotem oceny w niniejszej AWA, ze względu na niezgodność z proponowanymi zapisami programu lekowego B.9.FM (wnioskowana populacja nie obejmuje tego zawężenia).
Interwencja	Monoterapia elacestrantem (ELA).	-	Kryteria włączenia i wyłączenia nie odnoszą się do dawkowania elacestrantu.
Komparatory	• Hormonoterapia (leczenie endokrynne), obejmująca monoterapię z zastosowaniem fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu, eksemestanu, tamoksyfenu, • chemioterapia, • sacytuzumab gowitekan.	-	Wnioskodawca wykluczył z grona komparatorów terapie celowane, ukierunkowane na inne niż ESR1 mutacje. Komentarz Agencji umieszczono w rozdziale 3.3 niniejszej AWA.
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite pacjentów, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie, • czas do rozpoczęcia chemioterapii, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	-	-
Typ badań	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.	• Badania kliniczne jednoramienne i badania randomizowane bez grupy kontrolnej, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	-
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją:

- Badanie EMERALD: randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii elacestrantem (ELA) w porównaniu z hormonoterapią (HTH), obejmującą monoterapie z zastosowaniem anastrozolu, letrozolu, eksemestanu lub fulwestrantu u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, zarówno z obecną mutacją w genie ESR1 jak i u chorych bez tej mutacji.

oraz 2 badania RWE (Lloyd 2025, Rugo 2026), ukierunkowanych na ocenę skuteczności leczenia. Były to badania retrospektywne, w obu publikacjach nie przedstawiono informacji na temat dawkowania ELA, uwzględniono natomiast informację, iż lek stosowano w monoterapii.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
EMERALD (NCT03778931) Źródło finansowania: Stemline Therapeutics, Inc.	**Badanie III fazy:** Wieloośrodkowe (228 ośrodków w 17 krajach), randomizowane w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na m.in. status mutacji w genie ESR1, wykrywanej metodą ctDNA (obecność vs brak mutacji), otwarte, w układzie grup równoległych. **Hipoteza:** Superiority **Okres obserwacji:** • zaktualizowana (finalna) analiza dla OS i zaktualizowana analiza dla PFS: mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (cut-off: 2 września 2022 roku): o mediana okresu obserwacji dla OS: 26,0 mies.; o mediana okresu obserwacji dla PFS: 24,0 mies.; • analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: bd (cut-off: 8 lipca 2022); • finalna analiza dla PFS (pierwszorzędowego punktu końcowego): mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (cut-off: 6 września 2021 roku).	**Interwencje:** ELA (elacestrant): • 400 mg dichlorowodorku elacestrantu QD doustnie (dopuszczalna redukcja dawki została określona w protokole; dawka ELA nie mogła być zredukowana poniżej 200 mg QD) HTH (hormonoterapia): HTH wybrana przez badacza: • Fulwestrant (FLV): 500 mg IM (w mięsień pośladkowy) w dwóch wstrzyknięciach po 5 mL w 1. dniu cyklu 1 (C1D1), C1D15, C2D1 oraz w 1. dzień każdego kolejnego 28-dniowego cyklu lub • IA: o anastrozol (ANS): 1 mg QD doustnie lub o letrozol (LTR): 2,5 mg QD doustnie lub o eksemestan (EXE): 25 mg QD doustnie. **Liczba pacjentów:** Wszyscy pacjenci włączeni do badania:	**Wybrane kryteria włączenia:** 1. Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie gruczolakorak piersi z objawami miejscowo zaawansowanej choroby, niepoddającej się resekcji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia, lub choroby przerzutowej, niepoddającej się terapii leczniczej; 2. Kwalifikowanie się do monoterapii hormonalnej; 3. Spełnianie jednego z objawów, zgodnie z definicją RECIST 4. Kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; 5. Kobiety po menopauzie, zgodnie z jednym z zdefiniowanych kryteriów; 6. Mężczyźni muszą: wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji oraz wyrazić zgodę na nieoddawanie nasienia w trakcie okresu leczenia w ramach badania lub w ciągu 120 dni od otrzymania ostatniej dawki badanego leku; 7. Status HR+ i HER2- nowotworu potwierdzony lokalnymi badaniami laboratoryjnymi. Status może zostać potwierdzony na podstawie próbek tkanek pobranych podczas pierwotnej diagnozy lub po leczeniu (preferowana najnowsza biopsja, jeśli dostępna); 8. Otrzymanie uprzednio minimum 1 i nie więcej niż 2 linii HTH (monoterapia lub terapia skojarzona np. z inhibitorem PI3K); 9. Progresja choroby w trakcie lub w ciągu 28 dni od zakończenia poprzedniego leczenia inhibitorem CDK 4/6 w połączeniu z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy (IA) – liczy się to jako linia wcześniejszej HTH;	**Pierwszorzędowy:** Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez zaślepiony IRC u wszystkich pacjentów i pacjentów z mutacją w genie ESR1. **Pozostałe:** • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie w ocenie IRC i badacza: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SDi), progresja choroby (PD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), korzyść kliniczna (CBR), czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC); • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony); • jakość życia.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		• ELA: 239 • HTH: 239 <u>Pacjenci z obecną mutacją w genie ESR1:</u> • ELA: 115 • HTH: 113	10. Otrzymanie nie więcej niż 1 linii CTH w stopniu zaawansowanym/przerzutowym; 11. Stan sprawności 0–1 wg ECOG; 12. Ustąpienie wszystkich toksycznych skutków wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych do stopnia ≤ 1 (wyjątek: łysienie i neuropatia obwodowa); 13. Odpowiednia czynność narządów (szczegóły dotyczące wartości referencyjnych znajdują się w protokole badania); 14. Zdolność do zrozumienia protokołu i wyrażenia świadomej zgody. **<u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u>** 1. Wcześniejsze leczenie ELA lub badanym antagonistą SERD lub antagonistą HR; 2. Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe lub badanym lekiem przed podaniem pierwszej dawki badanego leku w określonych przedziałach czasowych; 3. Radioterapia w ciągu 14 dni (28 dni w przypadku zmian w mózgu) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 4. Obecność objawowej choroby trzewnej (ang. visceral disease) z przerzutami, w tym m.in. rozległe zajęcie wątroby, nieleczone lub postępujące przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub objawowe przerzuty do węzłów chłonnych płucnych. 5. Nienaruszona macica z historią śródnabłonkowej neoplazji endometrium (nietypowy przerost endometrium lub zmiana wyższego stopnia); 6. Rozpoznanie jakiegokolwiek innego nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka in situ szyjki macicy lub drugiego pierwotnego raka piersi); 7. Wystąpienie któregokolwiek ze zdarzeń w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania: zawał mięśnia sercowego; ciężka / niestabilna dławica piersiowa; trwające zaburzenia rytmu serca stopnia ≥2 wg NCI CTCAE (wersja 5.0); wydłużony odstęp QTcF stopnia ≥2 (tj. >480 ms); niekontrolowane migotanie przedsionków dowolnego stopnia; pomostowanie tętnic wieńcowych / obwodowych; niewydolność serca ≥II klasy zgodnie z NYHA; udar naczyniowo-mózgowy (w tym przemijający atak niedokrwienny);	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			8. Wynik w skali Child-Pugh wyższy niż klasa A (tj. wynik >6); 9. Koagulopatia lub jakakolwiek historia koagulopatii w ciągu ostatnich 6 mies., w tym historia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. 10. Znane zaburzenia krwawienia, które w opinii Badacza uniemożliwiałyby podawanie fulwestrantu, jeśli byłby to wybór HTH dla pacjenta; 11. Znana trudność w tolerowaniu leków doustnych lub stany, które mogą upośledzać wchłanianie leków doustnych, 12. Niemożność lub niechęć do unikania leków na receptę, leków dostępnych bez recepty, suplementów diety / ziołowych (np. dziurawiec) i / lub żywności (np. grejpfrut, pomelo, owoce gwiaździste, pomarańcze sewilskie i ich soki), które są umiarkowanymi / silnymi inhibitorami lub induktorami aktywności CYP3A4. 13. Poważny zabieg chirurgiczny <28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 14. Jakikolwiek współistniejący ciężki, ostry lub przewlekły stan medyczny / psychiatryczny / nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego produktu, lub mogą kolidować z przestrzeganiem procedur badania, lub interpretacji wyników badania i w ocenie Badacza sprawi, że uczestnik będzie nieodpowiedni do udziału w tym badaniu; 15. Znana reakcja nadwrażliwości na leki chemicznie związanymi z elacestrantem lub ich substancjami pomocniczymi; 16. Znana nadwrażliwość na fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan (lub na którąkolwiek z ich substancji pomocniczych), chyba że jednym z pozostałych trzech z tych czterech leków byłoby odpowiednią terapią; 17. Jakiekolwiek przeciwwskazania (zgodnie z ulotką dla pacjenta lub ChPL), dla HTH, którą badacz wybrałby dla pacjenta, który mógłby być zrandomizowany do ramienia HTH.	
Lloyd 2025 Źródło finansowania: bd	Badanie retrospektywne	**Interwencja:** Elacestrant w monoterapii **Liczba pacjentów:** 756, w tym 742 podlegających ocenie	**Kryteria włączenia:** 1. Rozpoznanie przerzutowego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i brakiem nadekspresji receptora HER2, 2. Potwierdzona obecność aktywującej mutacji w genie ESR1 (wykrytej w krążącym nowotworowym DNA (ctDNA) za pomocą testu Guardant360)),	• Czas do kolejnego leczenia (TTNT; ang. Time-to-next-treatment) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia ELA do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej,

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			3. Potwierdzona obecność mutacji ESR1 w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELA, 4. Rozpoczęcie leczenia ELA po jego zatwierdzeniu przez FDA **Kryteria wykluczenia:** 1. Brak badania genomowego za pomocą testu Guardant360 w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie ELA, 2. Brak 28-dniowego okresu obserwacji po oświadczeniu zdrowotnym pacjenta	• Czas do zaprzestania leczenia (TTD; ang. Time-to-treatment-discontinuation), definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do ostatniego udokumentowanego zaprzestania leczenia lub zgonu, • Przeżycie całkowite (OS; ang. overall survival) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia ELA do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny.
Rugo 2026 Źródło finansowania: bd	Badanie retrospektywne	**Interwencja:** Elacestrant w monoterapii **Liczba pacjentów:** 306	**Kryteria włączenia:** 1. Rozpoznanie przerzutowego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i brakiem nadekspresji receptora HER2, 2. Potwierdzona obecność aktywującej mutacji w genie ESR1 (identyfikowana w tkance lub osoczu za pomocą testów Foundation Medicine), 3. Leczenie ELA pomiędzy styczniem 2023 roku, a lutym 2025 roku), 4. Posiadanie udokumentowanej historii medycznej w bazie Komodo Research Dataset (KRD) przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (okres bazowy) w celu zebrania danych demograficznych i klinicznych. **Kryteria wykluczenia:** bd	• Czas do kolejnego leczenia (TTNT; ang. Time-to-next-treatment) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia ELA do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, • Czas do zaprzestania leczenia (TTD; ang. Time-to-treatment-discontinuation), definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do ostatniego udokumentowanego zaprzestania leczenia lub zgonu.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4, 6 oraz aneksach C i F AKL wnioskodawcy.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono również 3 przeglądy systematyczne (Buonaiuto 2025, Huang 2024, Shao 2024). Wyniki uwzględnionych przeglądów opisano w ramach rozdziału 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Systematyczne wyszukiwanie

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane. Jako datę ostatniej aktualizacji wskazano kwiecień 2026 roku. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- raportów HTA,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dnia 28.09.2026 roku. W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dwie publikacje, Greco 2026 oraz Curigliano 2026 opublikowane po dacie złożenia wniosku o refundację.

Publikacje zostały opisane w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych.

Ocena jakości

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawca zastosował procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. Risk of Bias version 2, RoB2) zaproponowaną w opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność. Dla włączonego badania ogólne ryzyko błędu oceniono jako niskie. Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Tabela 7. Ocena wnioskodawcy dotycząca wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane (RoB2) dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS)

Ocena w skali Cochrane (RoB2)	EMERALD
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	**Niskie ryzyko**

Ocenę wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE. Zarówno badanie Lloyd 2025, jak i badanie Rugo 2026, zostało ocenione na 6/8 punktów w skali NICE (punkty odjęto ze względu na brak prospektywnego kierunku badania i brak informacji o konsekutywnym włączaniu pacjentów).

Włączone do AKL wnioskodawcy przeglądy systematyczne zostały ocenione skalą AMSTAR 2. Wiarygodność opracowań Huang 2024 oraz Shao 2024 oceniono jako niską, a opracowania Buonaiuto 2025 jako krytycznie niską.

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- *Badanie EMERALD miało charakter otwarty (open-label). (…)*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- W publikacjach z 2 badań RWE (Lloyd 2025, Rugo 2026) włączonych do AKL wnioskodawcy nie przedstawiono informacji na temat dawkowania elacestrantu.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- *W badaniu EMERALD wzięli udział zarówno mężczyźni, jak i kobiety z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi, jednak populacje z badania EMERALD z obecną mutacją ESR1 leczone uprzednio inhibitorem CDK 4/6 oraz z obecną mutacją ESR1 i z długą, co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie zawierające inhibitor CDK 4/6 stanowiące przedmiot niniejszej analizy klinicznej składały się wyłącznie z kobiet (…).*
- *Tamoksyfen nie stanowił komparatora w badaniu EMERALD.*
- *Uzyskane wyniki odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) należy interpretować z ostrożnością w związku z przebyciem przez pacjentów w późniejszym okresie terapii kolejnych linii, co mogło potencjalnie wpłynąć na przeżycie całkowite pacjentów z badania EMERALD (…).*
- *W związku z obecnymi różnicami w rokowaniu pacjentów z obecną oraz bez obecnej mutacji w genie ESR1 nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego elacestrantu z sacytuzumabem gowitekanem i chemioterapią. (…)*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK4/6 trwającą >12 miesięcy oparto na analizie post-hoc Należy jednocześnie zaznaczyć, że subpopulacja ta nie stanowi przedmiotu oceny niniejszej AWA.
- Ograniczenie analizy stanowi brak przedstawienia wyników dotyczących skuteczności leczenia w zakresie punktu końcowego dotyczącego przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z mutacją ESR1 i ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK4/6 trwającą <12 miesięcy. Wyniki raportowane dla chorych z ekspozycją trwającą ≥12 miesięcy były korzystniejsze niż w całej populacji wnioskowanej, co zwiększa niepewność co do możliwości odnoszenia obserwowanego efektu do pacjentów z krótszą ekspozycją na wcześniejsze leczenie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w AKL wnioskodawcy zostały przedstawione dla populacji pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 oraz wyróżnionej przez wnioskodawcę subpopulacji pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonej co najmniej jedną linią hormonoterapii łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (badanie EMERALD).

Subpopulacja pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1, będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6 została wyróżniona przez wnioskodawcę ze względu na jej wrażliwość na leczenie hormonalne. Zgodnie z wytycznymi ESMO pacjenci, którzy pozostawali na wcześniejszej terapii inhibitorem CDK4/6 przez ≥12 miesięcy, są klinicznie definiowani jako „wrażliwi na leczenie endokrynne" i uznawani za kandydatów do dalszego leczenia hormonalnego. W ocenie elacestrantu (NICE 2025) wskazano, że przyjęty próg 12 miesięcy ma charakter arbitralny, ale posiada on uzasadnienie biologiczne.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie (IS) zaznaczono pogrubioną czcionką.

Poniżej przedstawiono wyniki badania RCT EMERALD oraz podsumowanie najważniejszych wniosków z badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) Lloyd 2025 i Rugo 2026 oraz włączonych do analizy wnioskodawcy przeglądów systematycznych. Szczegółowe wyniki badań przedstawiono w rozdz. 6 i 7 AKL Wnioskodawcy.

Na prośbę Agencji wnioskodawca przeprowadził również analizę publikacji Greco 2026 oraz Curigliano 2026 opublikowanych po dacie złożenia wniosku, które przedstawiają dodatkowe informacje płynące z rzeczywistej praktyki klinicznej, co również podsumowano w ramach poniższego podrozdziału.

ELA vs HTH (RCT EMERALD)

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

PFS

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival) w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC, ang. Independent Review Committee) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMERALD.

W grupie ocenianej interwencji wykazano IS mniejsze 46%, ryzyko progresji choroby w ocenie IRC w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,54 (95%CI: 0,39; 0,76)] przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące.

Ryzyko względne dla PFS w ocenie IRC oraz w ocenie badacza, przy krótszej medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,1 miesięcy, było zbliżone.

W rozdziale 5.1. AKL wnioskodawcy przedstawiono również analizę PFS w podgrupach, której wyniki są zgodne co do kierunku z wynikami odnotowanymi dla populacji pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1 badania EMERALD.

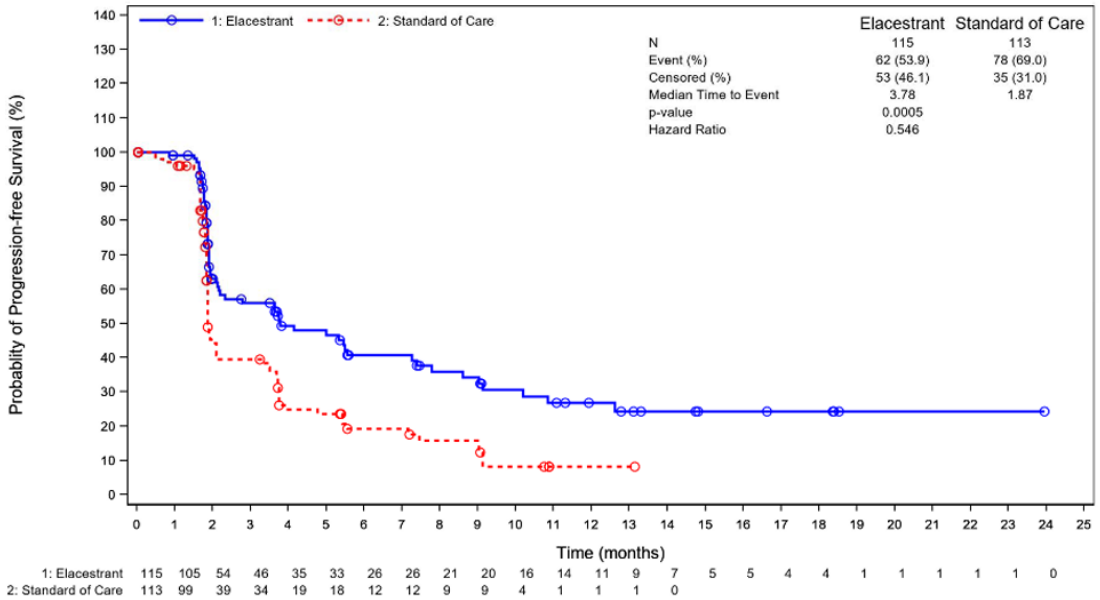
Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1– wyniki badania EMERALD

Mediana okresu obserwacji	ELA		HTH		ELA vs HTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
W ocenie zaślepionego IRC						
24,0 mies.*	115	3,8 mies. [bd]	113	1,9 mies. [bd]	**0,54 [0,39; 0,76]**	0,0004
15,1 mies.**	115	3,8 mies. [2,17; 7,26]	113	1,9 mies. [1,87; 2,14]	**0,55 [0,39; 0,77]**	0,0005
W ocenie badacza						
15,1 mies.**	115	3,7 mies. [2,10; 5,36]	113	2,1 mies. [1,87; 3,48]	**0,65 [0,48; 0,88]**	0,0049

*zaktualizowana analiza dla PFS

**finalna analiza dla PFS

Wykres 1. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – wyniki badania EMERALD



Źródło: EMA EPAR Orserdu. Mediana okresu obserwacji: 15,1 mies.

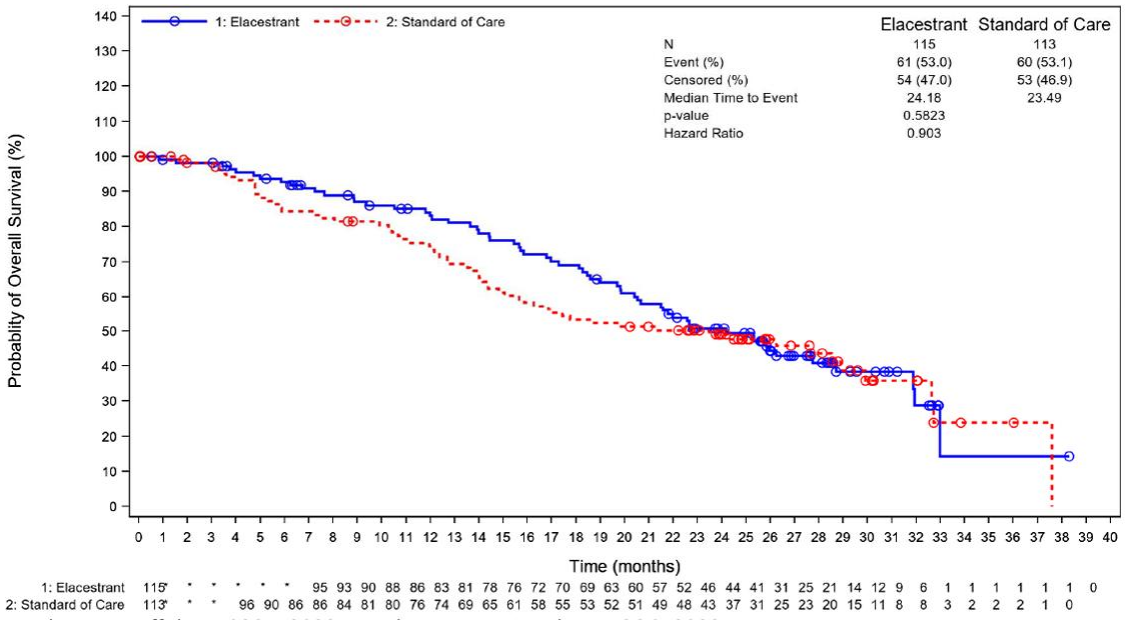
OS

W zakresie przeżycia całkowitego (OS) nie odnotowano IS różnicy pomiędzy badanymi grupami. Mediana OS w analizie końcowej wyniosła odpowiednio 24,2 mies. w grupie ocenianej interwencji i 23,5 mies. w grupie kontrolnej.

Tabela 9. Przeżycie całkowite pacjentów (OS) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1– wyniki badania EMERALD

Mediana okresu obserwacji	ELA		HTH		ELA vs HTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
26 mies.	115	24,2 mies. [20,53; 28,71]	113	23,5 mies. [15,64; 29,90]	0,90 [0,63; 1,30]	0,58

Wykres 2. Estymowane przeżycie całkowite (OS) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – finalna analiza dla OS – wyniki badania EMERALD



Źródło: EMA EPAR Orserdu. Mediana okresu obserwacji: 26,0 mies.

Odpowiedź na leczenie

IS różnice na korzyść ocenianej interwencji, w zakresie PK związanych z oceną odpowiedzi na leczenie, wykazano dla wskaźnika korzyści klinicznej (CBR) (w ocenie IRC: [RR=2,09 (95%CI:1,11; 3,91)], w ocenie badacza: [RR=2,27 (95%CI:1,19; 4,34)]) stabilizacji choroby (SDi) ≥24 tygodni [RR=2,41 (95%CI:1,11; 5,22)], oraz progresji choroby (PD) [RR=0,71 (95%CI: 0,56; 0,89)].

CBR zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie (CR) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR) lub stabilizacja choroby (SDi) utrzymująca się co najmniej 24 tyg. od randomizacji.

Tabela 10. Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – wyniki badania EMERALD

Punkt końcowy	ELA	HTH	ELA vs HTH		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
W ocenie zaślepionego IRC					
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)	26/108 (24%)	12/104 (12%)	**2,09 [1,11; 3,91]**	**NNT = 8 [4; 42]**	0,024
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/108 (0%)	0/104 (0%)	0,96 [0,02; 48,10]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd

Punkt końcowy	ELA	HTH	ELA vs HTH		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	6/108 (6%)	4/104 (4%)	1,44 [0,42; 4,97]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Stabilizacja choroby (SDi) ≥24 tygodni	20/108 (19%)	8/104 (8%)	**2,41 [1,11; 5,22]**	**NNT = 9 [5; 53]**	bd
Progresja choroby (PD)	53/108 (49%)	72/104 (69%)	**0,71 [0,56; 0,89]**	**NNT = 5 [3; 14]**	bd
Brak oceny	29/108 (27%)	20/104 (19%)	nd		
W ocenie badacza					
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)	27/108 (25%)	11/100 (11%)	**2,27 [1,19; 4,34]**	**NNT = 7 [4; 26]**	0,011

Czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC)

W populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+/HER2− rakiem piersi z mutacją w genie ESR1 po zakończeniu leczenia niższy odsetek pacjentów z ramienia ocenianej interwencji rozpoczął chemioterapię w porównaniu z ramieniem kontrolnym (44% vs 52%). Nie odnotowano natomiast znaczącej różnicy między grupą pacjentów leczonych ELA a grupą pacjentów leczonych HTH w zakresie czasu do rozpoczęcia chemioterapii (TTC) (105,8 dni vs 102,8 dni).

Tabela 11. Odsetki pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie CTH po zaprzestaniu terapii dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – badanie EMERALD

Mediana okresu obserwacji	ELA	HTH
	n/N (%)*	n/N (%)*
bd	50/115 (44%)	59/113 (52%)

* Liczba pacjentów (n) – według obliczeń własnych wnioskodawcy

Tabela 12. Czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – badanie EMERALD

Mediana okresu obserwacji	ELA		HTH	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
bd	115	105,8 dni (63,04)	113	102,8 dni (71,31)

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 i co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analiz post-hoc dla subpopulacji pacjentów chorych z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1, po ≥12 mies. HTH zawierającej inhibitor CDK 4/6 z badania EMERALD. Pacjenci, którzy pozostawali na wcześniejszej terapii CDK4/6i przez ≥12 miesięcy, są według wytycznych ESMO definiowani klinicznie jako „wrażliwi na leczenie endokrynne" i uznawani za kandydatów do dalszego leczenia hormonalnego.

PFS

W analizowanej subpopulacji pacjentów badania EMERALD, w grupie ocenianej interwencji wykazano IS mniejsze 59% ryzyko progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,41 (95%CI: 0,26; 0,63)]. Mediana PFS u pacjentów leczonych ELA była około 4-krotnie dłuższa w porównaniu z grupą kontrolną (8,6 mies. vs 1,9 mies.).

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6 – wyniki badania EMERALD

Mediana okresu obserwacji	ELA		HTH		ELA vs HTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
24,0 mies.	78	8,6 mies. [4,14; 10,84]	81	1,9 mies. [1,87; 3,68]	**0,41 [0,26; 0,63]**	bd



*Stratyfikowany HR.

**Niestratyfikowany HR.

Jakość życia (RCT EMERALD)

Jakość życia w badaniu EMERALD była oceniana z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L.

W populacji pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 w obu ramionach badania nie odnotowano znaczących zmian względem wartości początkowej w domenach EQ-5D i EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, ani żadnych znaczących zmian jakości życia pacjentów w czasie w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 15. Średnia (SD) dla wartości początkowej, wartości po zakończeniu leczenia i zmiany względem wartości początkowej dla jakości życia pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L

Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L	ELA (N = 115)		HTH (N = 113)	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Wartości dla EQ-5D				
Wartość początkowa	50	0,76 (0,21)	50	0,83 (0,12)
Wartość po zakończeniu leczenia	34	0,73 (0,25)	38	0,81 (0,20)
Zmiana względem wartości początkowej	32	-0,01 (0,24)	37	-0,01 (0,12)
Wartości dla EQ-VAS				
Wartość początkowa	108	73,7 (18,15)	98	73,4 (16,76)
Wartość po zakończeniu leczenia	74	67,2 (22,17)	78	69,4 (22,24)
Zmiana względem wartości początkowej	72	-8,7 (18,65)	75	-2,8 (16,95)

W populacji pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 nie odnotowano znaczących zmian w czasie odnośnie do jakości życia chorych.

Tabela 16. Średnia (SD) dla zmiany względem wartości początkowej dla jakości życia pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30

Domeny kwestionariusza EORTC QLQ-C30	ELA (N = 115)		HTH (N = 113)	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości początkowej w skali funkcjonalnej EORTC QLQ-C30				
Funkcjonowanie fizyczne	72	-7,69 (22,92)	72	-1,76 (15,62)
Funkcjonowanie w rolach	72	-10,42 (29,13)	73	-0,46 (27,21)
Funkcjonowanie emocjonalne	72	-4,32 (20,33)	72	-1,74 (21,66)
Funkcjonowanie poznawcze	72	-5,09 (21,78)	72	-3,01 (17,76)
Funkcjonowanie społeczne	72	-6,94 (28,35)	73	-4,11 (24,81)
Jakość życia	72	-9,95 (22,01)	73	-4,11 (23,41)

ELA (badania RWE)

W badaniach Lloyd 2025 oraz Rugo 2026 oceniano głównie punkty końcowe: czas do kolejnego leczenia (TTNT) oraz czas do przerwania leczenia (TTD).

Mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT) wyniosła 8,8 mies. w badaniu Lloyd 2025 u pacjentów po ≥1 wcześniejszej linii terapii. W badaniu Rugo 2026 wynosiła ona odpowiednio 8,2 mies. i 7,5 mies. u pacjentów po 1–2 oraz ≥3 wcześniejszych liniach leczenia.

Mediana czasu do zaprzestania leczenia (TTD) wyniosła 4,6 mies. w badaniu Lloyd 2025, a 5,7 mies. w badaniu Rugo 2026, u pacjentów, którzy przebyli 1–2 linie HTH z zastosowaniem lub bez zastosowania inhibitora CDK 4/6, trwające ≥12 mies.

W badaniu Greco 2026 oceniano następujące PK: progresję choroby (PFS), przeżycie całkowite pacjentów (OS), odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo terapii. W badaniu Curigliano 2026 oceniano czas do kolejnego leczenia (TTNT). Wyniki dotyczące skuteczności ELA raportowane w badaniu Greco 2026 oraz w badaniu Curigliano 2026 są spójne z wynikami badań przedstawionych w AKL wnioskodawcy.

ELA (przeglądy systematyczne)

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby są spójne z wnioskami z badań przedstawionymi w niniejszym rozdziale AWA.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

ELA vs HTH (RCT EMERALD)

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

Ocena bezpieczeństwa ELA vs HTH wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej względem grupy kontrolnej w zakresie:

- TRAE ogółem: 62% w grupie ELA vs 46% w grupie HTH, RR=1,34 (95%CI: 1,04; 1,72);
- AE prowadzących do przerwania leczenia: 22% w grupie ELA vs 7% w grupie HTH, RR=3,29 (95%CI: 1,49; 7,29).

Tabela 17. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Punkt końcowy		ELA	HTH	ELA vs HTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE	ogółem	105/115 (91%)	92/106 (87%)	1,05 [0,96; 1,15]	0,05 [-0,04; 0,13]
	3. lub 4. stopnia	32/115 (28%)	23/106 (22%)	1,28 [0,80; 2,04]	0,06 [-0,05; 0,17]
	5. stopnia	3/115 (3%)	1/106 (1%)	2,77 [0,29; 26,18]	0,02 [-0,02; 0,05]
TRAE	ogółem	71/115 (62%)	49/106 (46%)	**1,34 [1,04; 1,72]**	**NNH = 6 [3; 39]**
	3. lub 4. stopnia	10/115 (9%)	5/106 (5%)	1,84 [0,65; 5,22]	0,04 [-0,03; 0,11]
SAE ogółem		14/115 (12%)	12/106 (11%)	1,08 [0,52; 2,22]	0,01 [-0,08; 0,09]
TR-SAE ogółem		2/115 (2%)	0/106 (0%)	4,61 [0,22; 94,98]	0,02 [-0,01; 0,05]
AE prowadzące do redukcji dawek leku		6/115 (5%)	0/106 (0%)	11,99 [0,68; 210,32]	0,05 [0,01; 0,10] NNH = 19 [10; 119]
TRAE prowadzące do redukcji dawek leku		5/115 (4%)	0/106 (0%)	10,15 [0,57; 181,32]	0,04 [0,00; 0,08] NNH = 23 [11; 370]
AE prowadzące do przerwania leczenia		25/115 (22%)	7/106 (7%)	**3,29 [1,49; 7,29]**	**NNH = 6 [4; 16]**
TRAE prowadzące do przerwania leczenia		10/115 (9%)	3/106 (3%)	3,07 [0,87; 10,86]	0,06 [-0,00; 0,12]
Zaprzestanie terapii z powodu	AE	6/115 (5%)	4/106 (4%)	1,38 [0,40; 4,76]	0,01 [-0,04; 0,07]
	TRAE	5/115 (4%)	2/106 (2%)	2,30 [0,46; 11,63]	0,02 [-0,02; 0,07]

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 i co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6

Ocena zdarzeń niepożądanych raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów dla porównania ELA vs HTH wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie badanej względem grupy kontrolnej w zakresie:

- nudności: 39% w grupie ELA vs 15% w grupie HTH, RR=2,62 (95%CI: 1,42; 4,84);
- wymioty: 21% w grupie ELA vs 8% w grupie HTH, RR=2,56 (95%CI: 1,06; 6,20).

Tabela 18. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6.

Punkt końcowy[a]	ELA	HTH[b]	ELA vs HTH	
	n/N (%)*	n/N (%)*	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Ból mięśniowo-szkieletowy[c, d]	39/78 (50%)	28/75 (37%)	1,34 [0,93; 1,93]	0,13 [-0,03; 0,28]
Nudności[d]	30/78 (39%)	11/75 (15%)	**2,62 [1,42; 4,84]**	**NNH = 4 [2; 9]**
Zmęczenie[c, d]	20/78 (26%)	17/75 (23%)	1,13 [0,64; 1,99]	0,03 [-0,11; 0,17]
Zaburzenia psychiczne ogółem	17/78 (22%)	10/75 (13%)	1,63 [0,80; 3,34]	0,08 [-0,04; 0,20]
Biegunka[d]	16/78 (21%)	9/75 (12%)	1,71 [0,81; 3,63]	0,09 [-0,03; 0,20]
Wymioty[c, d]	16/78 (21%)	6/75 (8%)	**2,56 [1,06; 6,20]**	**NNH = 7 [4; 60]**
Ból głowy[d]	13/78 (17%)	9/75 (12%)	1,39 [0,63; 3,06]	0,05 [-0,06; 0,16]
Zmniejszony apetyt[d]	12/78 (15%)	5/75 (7%)	2,31 [0,85; 6,24]	0,09 [-0,01; 0,19]
Dyspepsja[d]	10/78 (13%)	3/75 (4%)	3,21 [0,92; 11,19]	0,09 [0,00; 0,17] **NNH = 11 [5; 565]**
Uderzenia gorąca[d]	9/78 (12%)	7/75 (9%)	1,24 [0,49; 3,15]	0,02 [-0,07; 0,12]
Zwiększenie aktywności AST	8/78 (10%)	11/75 (15%)	0,70 [0,30; 1,64]	-0,04 [-0,15; 0,06]
Ból brzucha[c, d]	8/78 (10%)	8/75 (11%)	0,96 [0,38; 2,43]	-0,004 [-0,10; 0,09]
Bezsenność	8/78 (10%)	6/75 (8%)	1,28 [0,47; 3,52]	0,02 [-0,07; 0,11]
Infekcje dróg moczowych	8/78 (10%)	5/75 (7%)	1,54 [0,53; 4,49]	0,04 [-0,05; 0,12]
Niedokrwistość	7/78 (9%)	9/75 (12%)	0,75 [0,29; 1,91]	-0,03 [-0,13; 0,07]
Zwiększenie aktywności ALT	4/78 (5%)	11/75 (15%)	0,35 [0,12; 1,05]	-0,10** [-0,19; -0,00] **NNT = 11 [5; 649]**

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Liczba pacjentów (n) – obliczenia własne wnioskodawcy.

** Oszacowania własne Agencji.

a) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024a.

b) 81 pacjentów zostało zrandomizowanych do ramienia HTH, a 6 chorych nie zastosowało badanego leku.

c) Obejmuje inne powiązane terminy.

d) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024a, Bardia 2024b, Bardia 2024c i Bardia 2024e.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Zgodnie z przyjętą metodyką w przypadku porównania:

- ELA vs HTH – przeprowadzono analizę w formie analizy kosztów-użyteczności,
- ELA vs CTH, SAC – przeprowadzono analizę w formie analizy kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

ELA został oceniony w porównaniu z następującymi interwencjami:

- w analizie kosztów-użyteczności komparatorem jest hormonoterapia obejmująca:
  - fulwestrant (FULV) finansowany w ramach katalogu chemioterapii,
  - anastrozol, letrozol, eksemestan i tamoksyfen dostępne w ramach wykazu otwartego,
- w analizie kosztów-konsekwencji komparatorami są:
  - chemioterapia (CTH) obejmująca substancje czynne refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii,
  - sacytuzumab gowitekan (SAC) dostępny w programie lekowym B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci (kobiety po menopauzie i mężczyźni) z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, którzy stosowali co najmniej jedną linię hormonoterapii, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6.

[redacted]

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Dla porównania ELA względem HTH analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym utożsamionym z 15-letnim horyzontem czasowym.

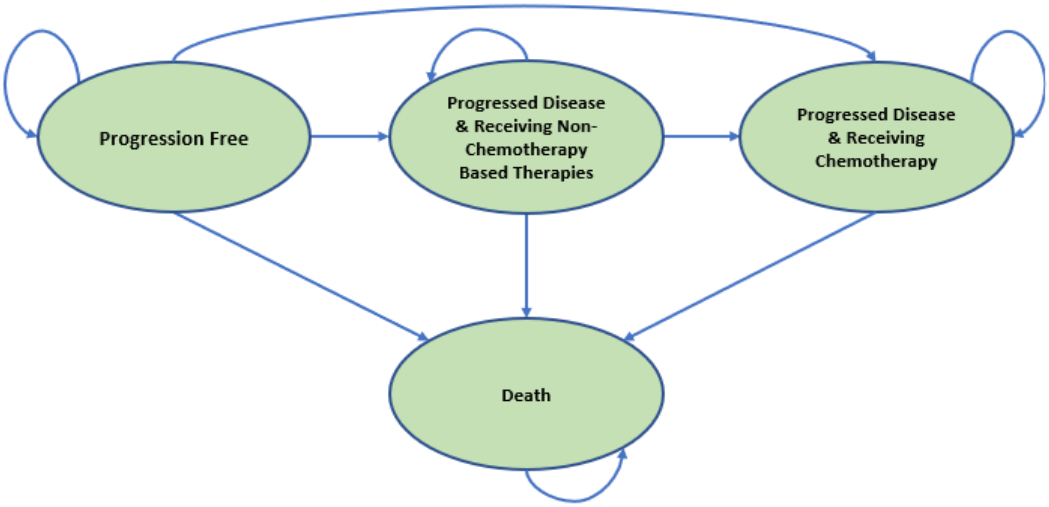
Porównanie ELA z CTH oraz SAC przeprowadzono przy uwzględnieniu horyzontu czasowego wyznaczonego przez średni czas trwania terapii wyznaczony dla ELA w modelu dotyczącym porównania ELA vs HTH. Wartość średnia czasu trwania terapii ELA wynosi 7,48 miesiąca (tj. około 8 cykli po 28 dni każdy).

Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu ekonomicznym zastosowano strukturę Modelu Markowa, składającego się z następujących stanów zdrowia:

- PFS – brak progresji / przeżycie wolne od progresji choroby,
- PD & CTH – progresja choroby (ang. *progressive disease*) oraz otrzymujący chemioterapię,
- PD & nCTH – progresja choroby oraz otrzymujący terapie nieoparte na chemioterapii,
- zgon.



Rysunek 2. Struktura modelu – Model Markowa [źródło AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej uwzględniono badanie EMERALD, na podstawie którego wykazano, że stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiąże się z istotnym statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby/redukcją ryzyka progresji lub zgonu. Analizę ekonomiczną dla porównania ELA vs HTH przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis).*

W przeprowadzonej analizie klinicznej nie odnaleziono danych dotyczących efektywności CTH i SAC w populacji pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia do terapii ELA, przeprowadzono więc analizę w postaci analizy kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej w analizie kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt badania mutacji ESR1,
- koszty monitorowania skuteczności leczenia i stanu zdrowia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki paliatywnej.

W analizie kosztów-konsekwencji uwzględniono jedynie koszty ponoszone w czasie terapii pacjentów analizowanymi interwencjami, a zatem koszty leków i ich podania, koszty badania mutacji ESR1, koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów w trakcie terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdz. 3.7. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględniono wartości użyteczności stanów zdrowia dla następujących stanów zdrowotnych:

- brak progresji,
- progresja choroby.

W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania EMERALD.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie ELA vs HTH – analiza kosztów-użyteczności

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej – ELA vs HTH

Parametr	ELA	HTH
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		375 271

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ELA w miejsce HTH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ELA vs HTH wyniósł oraz 375 271 zł/QALY w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Porównanie ELA vs SAC i CTH – analiza kosztów-konsekwencji

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej – ELA vs SAC i CTH

Parametr	ELA	SAC	CTH
Efekt [QALY]			
RSS			
Koszt leczenia [zł]			
CUR [zł/QALY]			
Bez RSS			
Koszt leczenia [zł]			
CUR [zł/QALY]			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 21. Progowe ceny zbytu netto – porównanie ELA vs HTH (wariant z RSS i bez RSS)

Parametr	ELA vs HTH [zł]
Orserdu 345 mg	
Orserdu 86 mg	

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[3], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT (EMERALD) dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Tabela 22. Progowe ceny zbytu netto – porównanie ELA vs SAC i CTH (wariant z RSS i bez RSS)

Parametr	ELA vs SAC [zł]	ELA vs CTH [zł]
Orserdu 345 mg		
Orserdu 86 mg		

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Orserdu, przy której koszt leczenia z zastosowaniem ELA jest równy kosztom alternatywnych terapii wynosi:

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania wyników probabilistycznej analizy wrażliwości, szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 4.3 analizy wnioskodawcy.

Testowane parametry względem analizy podstawowej nie wpływają na zmianę wnioskowania.

Porównanie ELA względem HTH

[3] 244 821 zł/QALY

Porównanie ELA względem SAC / CTH

Scenariusze analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 6.1. AE wnioskodawcy, natomiast szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 5.6. oraz Aneksie A.3. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	**TAK**	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	**TAK/?**	Wnioskodawca zasadnie wskazuje hormonoterapię, chemioterapię oraz sacytuzumab gowitekanu jako komparatory dla ocenianej technologii. Należy jednocześnie podkreślić, iż wykluczenie terapii celowanych, ukierunkowanych na inne niż ESR1 mutacje, jako komparatorów (alpelisyb + fulwestrant, kapiwasertyb + fulwestrant, talazoparyb i olaparyb) wiąże się z pewnym stopniem niepewności, wynikającej przede wszystkim z braku jednoznacznego doprecyzowania w wytycznych praktyki klinicznej optymalnej sekwencji stosowania terapii ukierunkowanych na poszczególne mutacje w przypadku ich współwystępowania.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? **Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?**	**TAK/NIE**	Wnioskodawca dla porównania ELA vs HTH wybrał technikę kosztów użyteczności, natomiast dla porównania ELA vs CTH/SAC wybrał technikę kosztów konsekwencji. Mając na uwadze dostępne dane kliniczne wybór ten należy uznać za zasadny. Uwagi analityków Agencji odnośnie do przyjętych założeń dla analizy kosztów użyteczności dotyczącej porównania ELA vs CTH/SAC przedstawiono w niniejszej AWA w rozdz. 5.3.1.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	**TAK**	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	**TAK**	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	**TAK**	Dla porównania ELA względem HTH przeprowadzono analizę w horyzoncie dożywotnim. Dla porównania ELA z CTH oraz SAC przeprowadzono analizę przy uwzględnieniu horyzontu czasowego wyznaczonego przez średni czas trwania terapii wyznaczony dla ELA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	**TAK**	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	**TAK**	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	**TAK**	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	**TAK**	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	**TAK**	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia AE przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 9 AE Wnioskodawcy):

- *Metodyka analizy ekonomicznej została określona na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się więc na ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Analiza kosztów-użyteczności dla porównania ELA względem HTH została przeprowadzona w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia modelu globalnego, wynikające np. z jego struktury czy też przyjmowanych uproszczonych założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania EMERALD. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.*
- *Zgodnie z metodyką analizy klinicznej efektywności oraz użyteczności uwzględnione w analizie kosztów-użyteczności dla porównania ELA względem HTH określono w oparciu o dane z badania klinicznego EMERALD – ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy. Należy zaznaczyć, że zarówno parametry dotyczące skuteczności klinicznej, jak i użyteczności szeroko testowano w ramach analizy wrażliwości.*
- *W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono danych pozwalających na porównanie (bezpośrednie i pośrednie) efektywności elacestrantu względem chemioterapii i sacytuzumabu gowitekanu. W konsekwencji dla tych porównań analizę przeprowadzono w postaci analizy kosztów konsekwencji, gdzie konsekwencje zdrowotne określono jako wartość lat życia skorygowanych jakością wyznaczonych na bazie danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia pacjentów z rakiem piersi. Ze względu na brak danych nie zróżnicowano efektów zdrowotnych względem rodzaju leczenia stosowanego u pacjentów z populacji docelowej – w obliczeniach nie ujęto zmiany efektywności związanej z leczeniem ani zmiany jakości życia / użyteczności stanów zdrowia związanych z rodzajem leczenia stosowanego u pacjentów.*
- *Analiza kosztów-konsekwencji dla porównania ELA względem CTH oraz SAC została przeprowadzona w horyzoncie czasowym odpowiadającym średniemu czasowi leczenia ELA. Brak jest danych porównawczych w populacji docelowej niniejszej analizy, które pozwoliłyby na uchwycenie różnic w czasie trwania terapii, który zależy od skuteczności analizowanych interwencji.*
- *Brak jest danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia w warunkach polskich u pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono kolejne linie leczenia zdefiniowane na podstawie danych z badania EMERALD. Tym samym w kolejnych liniach leczenia nie uwzględniono SAC, który potencjalnie będzie stosowany po niepowodzeniu terapii ELA oraz HTH.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu klinicznym EMERALD, które uwzględniono w AE wnioskodawcy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego między wnioskowaną technologią a hormonoterapią, w związku z czym wyniki analizy ekonomicznej należy interpretować z ostrożnością. Jednocześnie należy zauważyć, że wyniki analizy wrażliwości wskazują, że przyjęte założenia dotyczące przeżycia całkowitego mają bardzo duży wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, co stanowi istotne źródło niepewności.
- Ograniczeniem analizy kosztów-konsekwencji dla porównania ELA vs CTH i SAC
- Wnioskodawca zasadnie wskazuje hormonoterapię, chemioterapię oraz sacytuzumab gowitekanu jako komparatory dla ocenianej technologii. Należy jednocześnie podkreślić, iż wykluczenie terapii celowanych, ukierunkowanych na inne niż ESR1 mutacje, jako komparatorów (alpelisyb + fulwestrant, kapiwasertyb + fulwestrant, talazoparyb i olaparyb) wiąże się z pewnym stopniem niepewności, wynikającej przede wszystkim z braku jednoznacznego doprecyzowania w wytycznych praktyki klinicznej optymalnej sekwencji stosowania terapii ukierunkowanych na poszczególne mutacje w przypadku ich współwystępowania.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził trzy typy walidacji: wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Sprawdzono poprawność działania modelu poprzez testowanie wartości skrajnych i zerowych kluczowych parametrów oraz poprawność równowagi stanów w kolejnych cyklach modelu. Nie stwierdzono błędów w strukturze modelu ani wprowadzonych danych.

Walidacja konwergencji

Odnaleziono 5 analiz ekonomicznych dotyczących elacestrantu. Trzy z nich (Zeng 2023, Chan 2024, PBAC 2025) wykorzystano do porównania wyników po dostosowaniu horyzontu czasowego i stóp dyskontowych modelu. Analiz NICE 2025 i SMC 2025 nie uwzględniono w porównaniu ze względu na odmienne komparatory i brak publicznie dostępnych bezwzględnych wyników LY/QALY.

Przyrost LY w ocenianym modelu wyniósł [redacted] wobec 0,35–0,78 w analizie Zeng 2023, natomiast przyrost QALY wyniósł [redacted] wobec 0,32–1,19 w odnalezionych analizach. Wyniki mieściły się zatem w raportowanych zakresach. Zidentyfikowane rozbieżności dotyczyły m.in. punktów odcięcia danych, doboru krzywych parametrycznych oraz źródeł i metod wyznaczania użyteczności stanów zdrowia, co ogranicza bezpośrednią porównywalność wyników.

Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną oparto na dwóch retrospektywnych badaniach efektywności rzeczywistej: Lloyd 2025 i Rugo 2026, obejmujących populacje o charakterystyce spójnej z badaniem EMERALD. W badaniu Lloyd 2025 przeżycie całkowite po około 12 miesiącach wynosiło około 80%, co było zbieżne z oszacowaniami modelu. Mediany czasu do przerwania leczenia (TTD) w obu badaniach wynosiły 4,6–5,2 miesiąca i były zbliżone do wartości modelowanych, choć wyższe niż w badaniu EMERALD.

Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących kosztów leczenia, sposobu modelowania i użyteczności zdrowia.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2026 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2022-2024, zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2022-2024 w Polsce określona została na kwotę 90 208 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 270 624 zł (3 x 90 208 zł).

W związku z powyższym, w niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowania uwzględniające aktualnie obowiązującą wysokość progu, wynoszącą 270 624 zł/QALY.

Do oszacowań własnych Agencji wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę, przy założeniach zgodnych z analizą podstawową.

Tabela 25. Nowe progowe ceny zbytu netto – porównanie ELA vs HTH (wariant z RSS /bez RSS)

Parametr	Cena zbytu netto [zł]
Orserdu 345 mg	
Orserdu 86 mg	

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Ze względu jednak na występowanie współpłacenia za leki przez pacjentów w przypadku komparatora, w celu wykazania tożsamości wniosków, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił wariant, w którym wyniki wygenerowano z uwzględnieniem kosztów całkowitych płatnika i pacjentów za leki.

Horyzont czasowy

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2027-2028.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował populację docelową dla ocenianej technologii dwuetapowo, wyznaczając odrębnie liczbę nowych chorych kwalifikujących się do leczenia w latach 2027–2028 oraz liczbę chorych z lat wcześniejszych, którzy w analizowanym okresie nadal będą mogli rozpocząć terapię ocenianą technologią.

Prognozowana przez wnioskodawcę liczba nowych chorych została oszacowana na podstawie danych refundacyjnych z portalu Statystyki NFZ, dotyczących pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2−, którzy zakończyli leczenie inhibitorem CDK4/6 stosowanym na etapie choroby zaawansowanej. Następnie, wykorzystując polskie dane literaturowe, populację pacjentów ograniczono do mężczyzn i kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia systemowego. W dalszej kolejności uwzględniono częstość występowania mutacji ESR1 po niepowodzeniu hormonoterapii z inhibitorem CDK4/6, określoną na podstawie danych zagranicznych ze względu na brak danych polskich oraz prognozowany odsetek wykonywania badania diagnostycznego mającego na celu stwierdzenie obecności mutacji ESR1.

Dodatkowo maksymalną liczebność populacji skorygowano o możliwość występowania mutacji współistniejących, dla których dostępne są refundowane terapie celowane. Założono, że u pacjentów ze współistnieniem mutacji ESR1 oraz PIK3CA, AKT1, PTEN lub BRCA1/2 w pierwszej kolejności stosowane będzie leczenie ukierunkowane na mutację współistniejącą, natomiast elacestrant będzie mógł zostać zastosowany w kolejnej linii, o ile pacjent ją otrzyma.

Odrębnie oszacowano populację chorych z lat wcześniejszych, którzy zakończyli leczenie CDK4/6 w latach 2025–2026 i mogą kwalifikować się do terapii ocenianą technologią w latach 2027–2028. Zastosowano zasadniczo tę samą metodykę co dla prognozy liczby nowych chorych, uzupełniając ją o dane z analizy ekonomicznej dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W przeciwieństwie do oszacowań przeprowadzonych dla liczby nowych chorych nie dokonano korekty o mutacje współistniejące, zakładając, że właściwe leczenie celowane mogło zostać zastosowane we wcześniejszych liniach terapii.

[redacted]

Udziały w rynku

Analogicznie do oszacowań dla populacji docelowej, wnioskodawca określił udziały poszczególnych opcji terapeutycznych odrębnie dla nowych chorych oraz chorych z lat wcześniejszych.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że nowi chorzy będą rozpoczynać leczenie hormonoterapią (HTH) lub chemioterapią (CTH), natomiast zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu (SAC) będzie możliwe wyłącznie u chorych z lat wcześniejszych, ze względu na wymagania programu lekowego dotyczące przebycia wcześniejszych linii leczenia.

Udziały HTH i CTH po leczeniu inhibitorami CDK4/6 wyznaczono na podstawie trzech publikacji krajowych (Duchnowska 2025, Kubeczko 2024 i Pogoda 2025). W analizie podstawowej scenariusza istniejącego przyjęto udział CTH równy 69% i HTH odpowiednio równy 31,0%, jako średnią z badań, obliczoną po wyłączeniu terapii zaklasyfikowanych w przedstawionych wynikach jako „inne”.

W przypadku chorych z lat wcześniejszych liczbę pacjentów rozpoczynających terapię SAC oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego, zgodnie z którą w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2− rozpoczynanych będzie 200–300 takich terapii rocznie. Po uwzględnieniu częstości występowania mutacji ESR1 oraz zakładanego poziomu jej testowania maksymalną liczbę terapii SAC w analizowanej populacji oszacowano na [redacted] w 2027 r. i [redacted] w 2028 r. Jednocześnie przyjęto, że rzeczywista liczba terapii SAC nie może przekraczać liczby chorych z lat wcześniejszych pozostających w populacji docelowej. Pozostałą część tej populacji rozdzielano pomiędzy HTH i CTH zgodnie z udziałami przyjętymi dla nowych chorych.

W scenariuszu nowym wnioskodawca założył [redacted] udział elacestrantu (ELA) od początku jego refundacji, uzasadniając to jego ukierunkowaniem na mutację ESR1, profilem bezpieczeństwa oraz prognozami rozpowszechnienia wskazanymi w dokumentach NICE i SMC. Przyjęto przy tym, że elacestrant będzie w jednakowym stopniu zastępował wszystkie terapie stosowane w scenariuszu istniejącym.

Uwzględnione koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszt leków,
- koszt podania leków,
- koszt badania mutacji ESR1,
- koszt monitorowania skuteczności leczenia i stanu zdrowia,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt kolejnych linii leczenia,
- koszt opieki paliatywnej.

Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 2.7 AWB wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]
Scenariusz istniejący				
•				
•				
•				
•				
Scenariusz nowy				
•				
•				
•				
•				
Koszty inkrementalne				
•				
•				
•				
•				
Koszty sumaryczne	**36,88**	**60,39**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Orserdu we wnioskowanym wskazaniu, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Orserdu we wnioskowanym wskazaniu, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 36,88 mln zł i 60,39 mln zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w Aneksie 2. AWB wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki z RSS dla populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (HTH), łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6.

W AWB wnioskodawcy na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (POP_ESR1_CDK_2 – minimalny odsetek z literatury występowania mutacji ESR1 po leczeniu CDK 4/6) i maksymalny (POP_ESR1_CDK_1 - maksymalny odsetek z literatury występowania mutacji ESR1 po leczeniu CDK 4/6).

Tabela 28. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Wariant	Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy		
Minimalny		
Maksymalny		

W wariancie minimalnym z RSS koszty inkrementalne wyniosły w I roku analizy i w II roku, natomiast w wariancie maksymalnym z RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosły odpowiednio w I i II roku analizy.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w AWB wnioskodawcy testowano łącznie 23 scenariusze, które zakładały zmienność następujących parametrów:

- populacyjnych:
  - liczba chorych z zaaw. BC którzy zakończą leczenie CDK 4/6
  - odsetek mężczyzn i kobiet z zaaw. BC w stanie pomenopauzalnym wśród leczonych CDK 4/6
  - odsetek chorych stosujących kolejną linię leczenia systemowego po CDK 4/6
  - częstość występowania mutacji ESR1 u chorych z zaaw. BC po leczeniu CDK 4/6
  - częstość testowania mutacji ESR1 w kolejnych latach
  - odsetek chorych z ESR1, u których występują też inne mutacje (PIK3CA, AKT1, PTEN, BRCA 1/2)
- pozostałych parametrów:
  - udział HTH wśród chorych z populacji docelowej, którzy rozpoczynają leczenie HTH lub CTH
  - liczba chorych z zaaw. BC HR+/HER2-, którzy rozpoczynają leczenie sacytuzumabem gowitekanu
  - rozpowszechnienie elacestrantu w populacji docelowej
  - czas trwania terapii, krzywe TTD z analizy ekonomicznej
  - dawkowanie elacestrantu
  - koszt testowania mutacji ESR1 na pacjenta z populacji docelowej
  - uwzględniona perspektywa analizy

Wyniki z RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z RSS)

Parametr	Wariant AW	Wydatki inkrementalne - I rok [mln zł]	Wydatki inkrementalne - II rok [mln zł]
Liczebność populacji docelowej	POP_CDK_END		
	POP_MEN_1		
	POP_MEN_2		
	POP_CDK_SUB_1		
	POP_CDK_SUB_2		
	POP_ESR1_CDK_1		
	POP_ESR1_CDK_2		
	POP_ESR1_TEST_1		
	POP_ESR1_TEST_2		
	POP_MUT_1		
	POP_MUT_2		
Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym	HTH_UDZ_1		
	HTH_UDZ_2		
	SAC_UDZ_1		
	SAC_UDZ_2		
	ELA_UDZ		
Czas trwania terapii	TTD_P_REJ_1		
	TTD_P_REJ_2		
	TTD_P_REJ_3		
Dawkowanie elacestrantu	ELA_DOSE		
Koszt testowania mutacji ESR1 na pacjenta z populacji docelowej	C_ESR1_1		
	C_ESR1_2		
Perspektywa analizy	PERSP		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Wnioskodawca szacując liczebność populacji docelowej założył, że u pacjentów ze współistnieniem mutacji ESR1 oraz PIK3CA, AKT1, PTEN lub BRCA1/2 w pierwszej kolejności stosowane będzie leczenie ukierunkowane na mutację współistniejącą, natomiast elacestrant będzie mógł zostać zastosowany w kolejnej linii, o ile pacjent ją otrzyma. Przeanalizowane wytyczne kliniczne oraz opinia ankietowanej przez Agencję ekspertki klinicznej dr n. med. Katarzyny Pogody wskazują jednak na brak konsensusu w kwestii ustalania kolejności stosowania terapii celowanych. W związku z czym, założenie przyjęte przez wnioskodawcę może skutkować niedoszacowaniem populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Wnioskodawca przyjął założenie przejęcia przez ocenianą technologię [redacted] udziałów w rynku od chwili wydania pozytywnej decyzji o rozpoczęciu refundacji, argumentowane jej ukierunkowaniem na mutację ESR1, profilem bezpieczeństwa oraz prognozami rozpowszechnienia wskazanymi w dokumentach NICE i SMC. Jednocześnie maksymalny wariant rozpowszechnienia ELA został przedstawiony w ramach analizy wrażliwości, zmniejszając niepewność wnioskowania.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	**?**	Wnioskowana technologia nie była do tej pory refundowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**?**	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym zakłada rosnącą wielkość dostaw produktu leczniczego Orserdu w dawce 86 mg, przy czym w analizie podstawowej AWB prognozowane jest zerowe zużycie Orserdu w tej dawce.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Przeprowadzono rozbudowaną scenariuszową analizę wrażliwości

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- *Nie odnaleziono jednego źródła danych pozwalającego na wskazanie liczebności populacji docelowej i obliczono ją korzystając z kilku źródeł danych. Większa liczba źródeł danych (statystyki NFZ, dane literaturowe polskie i zagraniczne, dane z raportów, a także dodatkowe założenia) może wpływać na niepewność co do przeprowadzonych oszacowań.*
- *Zgodnie ze zdefiniowanym problemem zdrowotnym przyjęto, że terapiami zastępowanymi przez ELA będą HTH, CTH i SAC i nie będą zastępowane inne terapie dostępne w ramach programu lekowego dla chorych z populacji docelowej. Proponowane zapisy wnioskowanego programu lekowego dla elacestrantu nie definiują jednoznacznie jego miejsca w ścieżce leczenia, w przypadku występowania więcej niż jednej mutacji (ESR1 oraz inna współistniejąca).*
- *Dane dotyczące skuteczności porównywanych terapii przyjęto na podstawie przeprowadzonych analiz: klinicznej i ekonomicznej. Wszelkie ograniczenia tych analiz w tym zakresie przekładają się na ograniczenia*

niniejszej analizy. W szczególności brak jest danych klinicznych dla CTH oraz SAC w analizowanym wskazaniu klinicznym.

- *Dane i założenia dotyczące kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się także na ograniczenia niniejszej analizy.*

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych obejmujących wielkość populacji docelowej oraz rozbudowaną scenariuszową analizę wrażliwości, co pozwala na ocenę wpływu poszczególnych parametrów na wyniki analizy.

Przyjęto finansowanie ELA w ramach nowej grupy limitowej, według analityków Agencji przyjęte założenie jest prawidłowe.

Koszty wykorzystane w analizie AWB wnioskodawcy zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

Wielkość populacji docelowej może być niedoszacowana przez wnioskodawcę, ze względu na przyjęcie założenia, iż u pacjentów ze współistnieniem mutacji ESR1 oraz PIK3CA, AKT1, PTEN lub BRCA1/2 w pierwszej kolejności stosowane będzie leczenie ukierunkowane na mutację współistniejącą, natomiast elacestrant będzie mógł zostać zastosowany dopiero w kolejnej linii. Należy jednocześnie zauważyć, że proponowane zapisy wnioskowanego programu lekowego dla elacestrantu nie definiują jednoznacznie jego miejsca w ścieżce leczenia, w przypadku występowania więcej niż jednej mutacji (ESR1 oraz inna współistniejąca), stąd przyjęte przez wnioskodawcę podejście obarczone jest niepewnością.

Ponadto należy mieć na uwadze, że oszacowania własne w otrzymanej opinii dr n. med. Katarzyny Pogody potencjalnie wskazują na około dwa razy większą populację docelową przy jednoczesnym wskazaniu przez ekspertkę znacznie mniejszego odsetka przejęcia udziałów w rynku przez elacestrant. Niepewność we wnioskowaniu dotycząca powyższych oszacowań zaadresowana jest jednak w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, w ramach której testowano wiele parametrów populacyjnych.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję

Ekspertka dr n. med. Katarzyna Pogoda zgłosiła następujące uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego:

- w części programu: kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie - *„Preferowane jest badanie mutacji jako ctDNA”,*
- inne uwagi: *„Terapie dedykowane w przypadku mutacji ESR1 są obecnie intensywnie rozwijane w hormonozależnym raku piersi. W PL należy poprawić zasady liczenia linii leczenia – we wniosku pozostawiono zapisy wprowadzające dotyczące finansowania do trzech linii leczenia HER2-ujemnego raka piersi. Optymalnie należy zmienić zapis na dostępność 4 linii terapii celowanych. Lek został opisany odrębnie, ale nie został wymieniony na liście substancji objętych limitem, co może prowadzić do rozbieżnych interpretacji podczas kwalifikacji i rozliczania leczenia”.*

Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z analizowanymi wytycznymi klinicznymi (ESMO 2026, NCCN 2026) u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem piersi rekomenduje się stosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie:

- elacestrant dla chorych z obecną mutacją w genie ESR1,
- alpelisyb + fulwestrant dla chorych z obecną mutacją PIK3CA,
- kapiwasertyb + fulwestrant dla chorych z co najmniej jedną zmianą w PIK3CA, AKT1, PTEN
- inhibitory PARP (olaparyb lub talazoparyb) dla chorych z obecną mutacją BRCA

Zarówno analizowane wytyczne kliniczne, jak i proponowane zapisy programu lekowego nie określają jednak jednoznacznie schematu postępowania w przypadku pacjentów, u których występuje więcej niż jedna mutacja (ESR1 oraz PIK3CA lub AKT1 lub PTEN lub BRCA1/2).

Według opinii ekspertki ankietowanej przez Agencję dr n. med. Katarzyny Pogody, przy współistnieniu kilku mutacji, kolejność terapii ustala się indywidualnie, a samo ustalenie kolejności leczenia w tej sytuacji wskazywane jest jako jeden z głównych potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii.

Do rozważenia pozostaje więc kwestia doprecyzowania zapisów programu lekowego w zakresie określenia miejsca ocenianej technologii w ścieżce leczenia, w przypadku występowania więcej niż jednej mutacji (ESR1 oraz inna współistniejąca).

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orserdu (elacestrant) u pacjentów z obecną mutacją w genie ESR, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/
- Australia - https://www.pbs.gov.au/
- Kanada – https://www.cda-amc.ca
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Szkocja - https://scottishmedicines.org.uk/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.10.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Orserdu, elacestrant*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów oceniających stosowanie elacestrantu, przy czym przedmiotem oceny NICE oraz SMC było wskazanie zawężone do subpopulacji pacjentów, u których progresja choroby nastąpiła po co najmniej 12 miesiącach hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.

Większość instytucji rekomenduje leczenie elacestrantem, przy czym w części rekomendacji ujęto dodatkowe ograniczenia.

Pozytywna rekomendacja HAS 2024 dotyczyła wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Orserdu, natomiast w raportach IQWiG 2024 oraz G-BA 2024 dodatkową korzyść kliniczną uznano za udowodnioną wyłącznie dla populacji kobiet po menopauzie po dwóch wcześniejszych liniach hormonoterapii. Pozytywna rekomendacja NICE 2025 oraz SMC 2026 dotyczyła z kolei subpopulacji pacjentów, u których progresja choroby nastąpiła po co najmniej 12 miesiącach hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.

Jedyna rekomendacja negatywna PBAC 2025, wydana przez australijską agencję, argumentowana jest niekorzystną relacją kosztów do korzyści zdrowotnych oraz mniej korzystnym niż monoterapia hormonalna profilem bezpieczeństwa elacestrantu. Wskazano również na niepewność co do wielkości korzyści klinicznej wynikającej z doboru komparatora oraz brak istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego pomimo wykazanego wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla leku Orserdu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2024*	Monoterapia elacestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, oraz z aktywującą mutacją w genie ESR1, który uległ progresji po co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.	**Rekomendacja pozytywna.** Agencja HAS wydała pozytywną opinię dotyczącą objęcia refundacją produktu Orserdu stosowanego w monoterapii zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, zarówno w lecznictwie ambulatoryjnym, jak i szpitalnym. HAS uznała korzyść kliniczną (SMR) za umiarkowaną, przy jednoczesnym stwierdzeniu braku poprawy korzyści klinicznej względem samej hormonoterapii (tj. ASMR V). Dodatkowo, u pacjentów z zajęciem narządów trzewnych lub chorobą o przebiegu bezpośrednio zagrażającym życiu HAS zaleca preferencyjnie zastosowanie chemioterapii. W swojej ocenie francuska agencja podkreśla również, iż ze względu na brak danych porównawczych nie można jednoznacznie określić pozycji elacestrantu względem innych alternatyw terapeutycznych, które nie zostały uwzględnione w badaniu EMERALD.
G-BA 2024*	Monoterapia elacestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, oraz z aktywującą mutacją w genie ESR1, który uległ progresji po co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.	**Dodatkową korzyść kliniczną wykazano wyłącznie w części populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym.** G-BA stwierdził znaczną dodatkową korzyść kliniczną elacestrantu wyłącznie u kobiet po menopauzie po dwóch wcześniejszych liniach hormonoterapii. Nie wykazano natomiast dodatkowych korzyści u kobiet po menopauzie, które przeszły tylko jedną linię leczenia endokrynnego oraz u mężczyzn. W odniesieniu do populacji mężczyzn wskazano na niewystarczającą ilość danych umożliwiających ocenę dodatkowej korzyści.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
IQWiG 2024*	Monoterapia elacestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, oraz z aktywującą mutacją w genie ESR1, który uległ progresji po co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.	**Dodatkową korzyść kliniczną wykazano wyłącznie w części populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym.** W pierwotnym raporcie (z 25 stycznia 2024 r.) IQWiG uznał, iż zarówno w populacji kobiet po menopauzie, jak i mężczyzn dodatkowa korzyść kliniczna została nieudowodniona. W uzasadnieniu wskazano kwestię wyłączenia z analizy post hoc przez wnioskodawcę 30 pacjentów z populacji z mutacją w genie ESR-1 bez wystarczającego uzasadnienia. Według IQWiG, mogło to znacząco wpłynąć na wyniki analizy. Nie przedstawiono także pełnych analiz dla populacji z mutacją ESR1. Dodatkowo badanie EMERALD obejmowało łącznie 7 mężczyzn, ale żaden z nich nie miał mutacji ESR1, dlatego dla populacji mężczyzn objętej wskazaniem nie było danych umożliwiających ocenę. Po przekazaniu w procedurze konsultacyjnej danych dla pełnej populacji z aktywującą mutacją w genie ESR1 wnioski IQWiG uległy zmianie (dokument Addendum IQWiG z kwietnia 2024 r.). Ostatecznie dla kobiet po menopauzie leczonych: • 1 wcześniejszą linią hormonoterapii: uznano, że dodatkowa korzyść nie została udowodniona; • 2 wcześniejszymi liniami hormonoterapii: uznano, że udowodniono znaczną dodatkową korzyść. Dla mężczyzn ocena pozostała bez zmian, uznano, iż dodatkowa korzyść nie została udowodniona.
PBAC 2025	Monoterapia elacestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, oraz z aktywującą mutacją w genie ESR1, który uległ progresji po co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.	**Rekomendacja negatywna** PBAC nie zarekomendował finansowania elacestrantu uznając, że przy proponowanej cenie terapia tym lekiem nie jest efektywna kosztowo. Na decyzję wpłynęły również niepewności dotyczące wielkości korzyści klinicznej oraz możliwości przeniesienia efektu zaobserwowanego w badaniu na australijską praktykę kliniczną. Zdaniem PBAC monoterapia hormonalna zastosowana jako komparator w badaniu EMERALD nie odzwierciedlała aktualnego standardu leczenia u znacznej części pacjentów, co mogło prowadzić do przeszacowania korzyści klinicznej elacestrantu. PBAC uznał również profil bezpieczeństwa elacestrantu za mniej korzystny względem monoterapii hormonalnej. W populacji z mutacją w genie ESR1 wykazano statystycznie istotną, ale określoną przez PBAC jako niewielką poprawę PFS. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie poprawy OS.
NICE 2025	Elacestrant w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, oraz z aktywującą mutacją w genie ESR1, który uległ progresji po co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. Populacja objęta rekomendacją: pacjenci, u których progresja nastąpiła po co najmniej 12 miesiącach hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6	**Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami.** NICE zaleca elacestrant jako opcję leczenia ER-dodatniego, HER2-ujemnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, pod warunkiem, że progresja choroby nastąpiła po co najmniej 12 miesiącach terapii hormonalnej w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. Warunkiem refundacji jest także udostępnianie leku zgodnie z porozumieniem handlowym. Rekomendacja obejmuje kobiety, transmężczyzn i osoby niebinarne, które przeszły menopauzę oraz transkobiety i mężczyzn.
SMC 2026**	Monoterapia elacestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, oraz z aktywującą mutacją w genie ESR1, który uległ progresji po co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. Populacja objęta rekomendacją: pacjenci, u których progresja nastąpiła po co najmniej 12	**Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami** SMC zaakceptował stosowanie elacestrantu wyłącznie u kobiet, które przeszły menopauzę oraz u mężczyzn chorujących na ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, oraz z aktywującą mutacją w genie ESR1, który uległ progresji po co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego w połączeniu z inhibitorem CDK4/6. Stosowanie elacestrantu ograniczono dodatkowo do populacji pacjentów, u których progresja choroby wystąpiła po co najmniej 12 miesiącach wcześniejszej hormonoterapii stosowanej w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. W swojej argumentacji SMC wskazuje na istotną statystycznie poprawę PFS w porównaniu z monoterapią hormonalną wybraną przez badacza oraz dane z porównania pośredniego sugerujące poprawę PFS względem ewerolimusu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	miesiącach hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6	stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem. Jednocześnie nie wykazano jednak IS różnicy w zakresie OS, a wyniki porównania obarczone były znaczną niepewnością. Ewerolimus z eksemestanem jest ponadto stosowany jedynie u niewielkiej części pacjentów w Szkocji. Dodatkowo, dane z porównania pośredniego nie wskazywały na przewagę elacestrantu nad kapecytabiną, uznaną za komparator najbardziej adekwatny do praktyki klinicznej w Szkocji. Porównanie pośrednie było jednak obarczone istotnymi ograniczeniami metodologicznymi.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski. **rekomendacja dotyczy leku Korserdu (elacestrant)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	[redacted]	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[redacted]	Tak	W monoterapii u dorosłych kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego (ER), i ujemnym receptorem 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2), u których występuje aktywująca mutacja ESR1, a choroba postępowała po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w ty po dłuższej odpowiedzi na inhibitor CDK 4/6.	[redacted]	[redacted]
Belgia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Bułgaria	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Cypr	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Czechy	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Dania	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Estonia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Finlandia	[redacted]	Tak	W monoterapii u kobiet i mężczyzn po menopauzie z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z dodatnim receptorem estrogenowym (ER), ujemnym HER2, z aktywującą mutacją ESR1, u których choroba postąpiła po co najmniej 12 miesiącach wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6 i terapią endokrynologiczną	[redacted]	[redacted]
Francja	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Grecja	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Holandia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Irlandia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Islandia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	[redacted]	Tak	Rak piersi z przerzutami ER+/HER2- z aktywującą mutacją ESR1, u których wcześniej przez co najmniej 12 miesięcy stosowano leczenie inhibitorem CDK4/6 i terapię endokrynologiczną	[redacted]	[redacted]
Litwa	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Łotwa	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Malta	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Niemcy	[redacted]	Tak	Leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z rakiem piersi z dodatnim receptorem estrogenowym (ER) i ujemnym HER2, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej obejmującej inhibitor CDK 4/6	[redacted]	[redacted]
Norwegia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Portugalia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Rumunia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]

Państwo	[redacted]	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowacja	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Słowenia	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]	Tak	Rak piersi z przerzutami ER+/HER2- z aktywującą mutacją ESR1, u których wcześniej przez co najmniej 12 miesięcy stosowano leczenie inhibitorem CDK4/6 i terapię endokrynologiczną	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Węgry	[redacted]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	Tak	Leczenie kobiet i mężczyzn po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z dodatnim receptorem estrogenowym (ER), ujemnym HER2, z aktywującą mutacją ESR1, u których wystąpiła progresja choroby po co najmniej jednej linii terapii endokrynologicznej, w tym inhibitorem CDK 4/6	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Orserdu jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). [redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. **Źródła**

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna	Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zaawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków, maj 2026.
Analiza kliniczna	Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zaawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków, maj 2026.
Analiza problemu decyzyjnego	Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zaawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Kraków, maj 2026.
Analiza wpływu na budżet	Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zaawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. Kraków, maj 2026.
Uzupełnienia wnioskodawcy	Pismo od wnioskodawcy z dnia 26 października 2026 r. przekazujące uzupełnienia.
Badania pierwotne i wtórne	
Bardia 2019a	Bardia A, Aftimos P, Bihani T, Anderson-Villaluz AT, Jung J, Conlan MG, Kaklamani VG. (2019) EMERALD: Phase III Trial of Elacestrant (RAD1901) vs Endocrine Therapy for Previously Treated ER+ Advanced Breast Cancer. *Future Oncology* 15(28):3209–3218.
Bardia 2024a	Bardia A, Cortés J, Bidard F-C, Neven P, Garcia-Sáenz J, Aftimos P, O'Shaughnessy J, Lu J, Tonini G, Scartoni S, Paoli A, Binaschi M, Wasserman T, Kaklamani V. (2024) Elacestrant in ER+, HER2− Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. *Clin Cancer Res* 30(19):4299–4309.
Bidard 2022	Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Babu S, et al. (2022) Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 40(28):3246–3256.
Buonaiuto 2025	Buonaiuto R, Fordellone M, Caltavituro A, Cataldo ML, Criscitiello C, Dieci MV, Lambertini M, Botticelli A, Giuliano M, Giordano A, Mangiacotti F, Grieco A, Longobardi A, Caputo R, Pagliuca M, et al. (2025) Efficacy and safety of systemic therapies following progression on CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2− metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine* 89.
Chan 2024	Hui-Hsuan Chan. (2024) Cost-Utility Analysis of Elacestrant versus Standard of Choice in ER+/HER2- Advanced Breast Cancer Patient from US Healthcare Payer Perspective. Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2024/ispor24chanee455poster-138416-pdf.pdf?sfvrsn=43396cc8_0.
Curigliano 2026	Curigliano G, De Laurentiis M, Harbeck N, Kuemmel S, García-Sáenz JA, Sanchez Bayona R, Rea D, Okines A, Pistilli B, Sears E, Maitland J, Kloss S, Wasserman T, Ignatiadis M (2026) Outcomes of elacestrant in patients with ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated metastatic breast cancer who received prior endocrine therapy and cyclin-dependent kinase inhibitor in a real-world setting. *ESMO Open Science for optimal cancer care 11(10):1-10*
Greco 2026	Greco M, Gebbia V, Berardi R, La Verde N, Vita Sanò M, Usset A, Ricciardi G, Martorana F, Staropoli N, Pernice G, Bini G, Prestifilippo A, Giotta F, Bilancia D, Cipolla C, De Luca M, Rosaria Valerio M (2026) A Real-World Study on the Effectiveness and Safety of Elacestrant in Patients with ESR1-Mutated Metastatic Breast Cancer Progressing After CDK4/6 Inhibitors and Endocrine Therapy. *Cancers 2026* 18(2042)
Huang 2024	Huang X, Yu Y, Luo S, Fu W, Zhang J, Song C. (2024) The value of oral selective estrogen receptor degraders in patients with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer after progression on ≥ 1 line of endocrine therapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 24(1):21.
Lloyd 2025	Lloyd MR, Weipert CM, Ali A, Solomon SR, Saha J, Lipsyc-Sharf MD, Hamilton EP, Kalinsky K, Brufsky AM, Bardia A, Zhang N, Wander SA. (2025) Clinical and Genomic Factors Associated with Elacestrant Outcomes in ESR1- Mutant Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*169–178.
Rugo 2026	Rugo HS, Kaklamani V, McArthur H, Wander SA, Gradishar W, Mahtani R, Pegram M, Lustberg M, Swallow E, Maitland J, Kloss S, Wasserman T, Tolaney SM. (2026) Real-World Outcomes of Elacestrant in ER+, HER2−, ESR1 -Mutant Metastatic Breast Cancer. Clinical Cancer Research 32(1):179–187.
Shah 2024	Shah M, Lingam H, Gao X, Gittleman H, Fiero MH, Krol D, Biel N, Ricks TK, Fu W, Hamed S, Li F, Sun J (Jielin), Fan J, Schuck R, Grimstein M, et al. (2024) US Food and Drug Administration Approval Summary: Elacestrant for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, ESR1-Mutated Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 42(10):1193–1201.
Shao 2024	Shao H, Zhao M, Guan A-J, Shao T, Zhou D, Yu G, Tang W. (2024) A network meta-analysis of efficacy and safety for first line and second/further-line therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2- negative, advanced breast cancer. *BMC Med* 22:13.
Zeng 2023	Zeng W, Cao X, Lin J, Zheng B, Li N, Liu M, Cai H. (2023) Cost-effectiveness analysis of elacestrant versus standard endocrine therapy for second-/third-line treatment of patients with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: a US payer perspective. *Front Oncol* 13:1272586.

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2024	Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer—Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00248 (04.11.2026)
ESMO 2026	de Azambuja E, Barrios C H, Bartsch R, et al. Metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(26)00902-6/fulltext (10.11.2026)
G-BA 2024	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1 Mutation, nach mindestens 1 Vortherapie) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/863/ (04.11.2026)
HAS 2024	Avis sur les Médicaments ORSERDU (élacestrant) - Cancer du sein https://www.has-sante.fr/jcms/p_3527474/fr/orserdu-elacestrant-cancer-du-sein (04.11.2026)
IQWiG 2024	Elacestrant (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.iqwig.de/suche/#searchQuery=query=Elacestrant (04.11.2026)
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer V9 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (04.11.2026)
NICE 2025	NICE Clinical guideline Advanced breast cancer: diagnosis and treatment https://www.nice.org.uk/guidance/ta1036 (04.11.2026)
NICE 2025	NICE guideline Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management https://www.nice.org.uk/guidance/ng101 (04.11.2026)
PBAC 2025	PBS Elacestrant – March 2025 Public Summary Document (PSD) March 2025 PBAC Meeting – (PDF) https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2025/03/elacestrant-psd-march-2025.pdf?variant=3 (10.11.2026)
PBS 2026	PBS Elacestrant Submission Details https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/document/1600 (10.11.2026)
SMC 2026	SMC **elacestrant (Korserdu®)** SMC2933 https://scottishmedicines.org.uk/media/10634/elacestrant-korserdu-resub-final-aug-2026-amended-110826-for-website.pdf (10.11.2026)
Pozostałe publikacje	
ChPL Orserdu	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orserdu (data ostatniej aktualizacji 04/08/2026)
GUS 2026	Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2022-2024 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3) Główny Urząd Statystyczny / Opracowania sygnalne / Komunikaty i Obwieszczenia / Lista komunikatów i obwieszczeń / Komunikat w sprawie przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia w sektorze przedsiębiorstw bez wypłat nagród z zysku w marcu 2021 roku (dostęp 13.11.2026)
OT.423.1.26.2025	Wniosek o objęcie refundacją leku Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)", Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.26.2025 Data ukończenia: 9 lipca 2025r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/050/AWA/50_OT.423.1.26.2025_Trodelvy_BIP_REOPTR.pdf (dostęp 13.11.2026)
WS.425.15.2023	Orserdu (elacestrant), we wskazaniu: w monoterapii kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. estrogen receptor (ER) positive), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024, Nr: WS.425.15.2023, Data ukończenia: 21.02.2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2015%202023%20TLI%20Orserdu%20BIP_REOPTR.pdf (dostęp 13.11.2026)